

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N° 306

**TROUBLES CONGENITAUX DE L'HORMONOGENESE THYROIDIENNE
AVEC DECHARGE DE L'IODURE PAR LE PERCHLORATE.**

(Cinq observations)

Clinique endocrinologique de l'Université Claude-Bernard
Professeur P. GUINET - Professeur J. TOURNIAIRE
Hôpital de l'Antiquaille - LYON

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre HAOND

né le 18 Janvier 1947

à SAINT-ETIENNE (Loire)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N° 306

**TROUBLES CONGENITAUX DE L'HORMONOGENESE THYROIDIENNE
AVEC DECHARGE DE L'IODURE PAR LE PERCHLORATE.**

(Cinq observations)

Clinique endocrinologique de l'Université Claude-Bernard

Professeur P. GUINET - Professeur J. TOURNIAIRE

Hôpital de l'Antiquaille - LYON



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre HAOND

né le 18 Janvier 1947

à SAINT-ETIENNE (Loire)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. SUD-OUEST

Année 1972 - N° 305

TROUBLES CONJUGUÉS DE L'HORMONOGÈNE THYROÏDIENNE
AVEC DÉGRADÉ DE L'ÉTUDE PAR LE PÉRIODIQUE

(Cinq observations)

Clinique endocrinologique de l'Université Claude-Bernard
Professeur R. GUINET - Professeur J. TOURNIAIRE
Hôpital de l'Antiquaille - LYON



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 juin 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

FRANÇOIS HADJID

né le 18 Janvier 1947

à SAINT-ÉTIENNE (42)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET
Troisième Vice-Président : Monsieur R. LOPEZ
Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Monsieur le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL Directeur Monsieur le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST Directeur Monsieur le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD Directeur Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur
Honoraire : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE - Directeur : Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Directeur : Monsieur le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur : Monsieur le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : Monsieur le Professeur R. GUILLET

Directeur : Monsieur A. MILLON

MATHEMATIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE - Directeur : Monsieur le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Monsieur le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Monsieur le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Directeur : Mademoiselle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 - Directeur : Mr le professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 - Directeur : M.J. GALLET (Directeur
ENSAM)

OBSERVATOIRE - Directeur : Monsieur MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Monsieur le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE - Directeur : Mademoiselle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur P. GUINET

Assesseurs : Monsieur le Professeur R. MORNEX

Monsieur le Professeur G. NOEL

Monsieur le Professeur J. TOURNIAIRE

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE,

le DOCTEUR H. HAOND

Son exemple n'est pas étranger au choix de ma carrière.

A LA MEMOIRE DE MON PERE,

*Il m'a appris le goût de l'effort et du travail.
C'était un confident, son souvenir guide toujours
mes pas.*

A MA MERE,

A MES SOEURS ET A MON FRERE,

A MA GRAND'MERE.

A MA FEMME,

Mon affection infinie.

A MES ENFANTS

Franck, Carole et Pierrick.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GUINET

Nous avons grandement profité de son enseignement, de la richesse de sa culture, et toujours admiré sa faculté de synthèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MORNEX

La précision et la rigueur de sa pensée, le sens de l'organisation, l'autorité de son jugement, en font un Maître exceptionnel.

Nous sommes très honoré et très heureux d'avoir bénéficié de son enseignement pour lequel nous l'assurons de notre très respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TOURNIAIRE

Il nous a confié ses observations, nous le remercions vivement de cet honneur et des conseils judicieux qu'il nous a apportés.

Nous avons appris à connaître l'exactitude de son sens clinique, à apprécier son dévouement pour l'enseignement.

Nous l'assurons de notre fidèle attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. NOEL

Nous avons été conquis par l'extrême cordialité dont il empreint son service, par l'attrait de ses visites au cours desquelles il dispense le fruit d'une grande expérience clinique et d'un bon sens inébranlable.

Nous ne saurions assez lui exprimer notre reconnaissance de bien vouloir nous compter parmi ses collaborateurs et le prions de croire à notre plus profond attachement.

- ABREVIATIONS -

T ⁴	:	Thyroxine
T ³	:	Triiodothyronine
T S H	:	Thyreo ^{structure} hormone
H ₂ O ₂	:	Peroxydase d'hydrogène
M I T	:	Monoiodo tyrosine
D I T	:	Diiodotyrosine
P B I	:	Protein - bound - iodine
B E I	:	Butanol - extractible - iodine.

Nous adoptons le genre masculin pour le mot "enzyme" conformément au Larousse.

- INTRODUCTION -

Le diagnostic d'un trouble congénital de l'hormonogénèse thyroïdienne est parfois évoqué devant l'existence d'un goût chez l'adulte.

Plusieurs types de désordres sont décrits, certains détectables facilement en clinique, d'autres réclamant une étude qui appartient au domaine de la recherche.

Le test de décharge des iodures au perchlorate permet de détecter les troubles de l'organification.

Pendant de nombreuses années, ce trouble était imputable à un défaut de peroxydase car l'on avait mis en évidence le rôle joué par cet enzyme, dans le processus d'organification.

A l'heure actuelle, on essaye de préciser l'anomalie au niveau moléculaire.

Nous avons eu la possibilité d'observer de 1972 à 1975, cinq goûts répondant aux critères cliniques de trouble congénital de l'organification.

Grâce à l'équipe du Professeur Nunez (INSERM Paris), il a été possible de pousser l'étude jusqu'au niveau moléculaire.

Il est intéressant de pouvoir confronter nos résultats à ceux de la littérature : confirment-ils la classification physio-pathologique proposée par d'autres auteurs ? apportent-ils des éléments nouveaux à la discussion ?

Dans une première partie, nous rappellerons le déroulement de la biosynthèse thyroïdienne, ses troubles, et nous insisterons sur le trouble de l'organification.

Ce défaut d'organification est détecté par le test au perchlorate, nous exposerons les diverses modalités de ce test.

La compréhension de cette anomalie est étroitement liée à la connaissance des composants et du mécanisme du système oxydatif = nous exposerons, dans le chapitre III les données actuelles et leurs limites.

Le chapitre IV concernera l'exposé clinique et le détail de l'analyse biochimique de nos cinq cas.

Dans le dernier chapitre, nous discuterons nos résultats et ceux de la littérature proposant une classification physiopathologique de ce trouble.

- PLAN du CHAPITRE I -

I₁ RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR LA FORMATION DES HORMONES THYROÏDIENNES

- 1) Transport de l'iodure
- 2) Synthèse de la thyroglobuline
- 3) Oxydation de l'iodure et Iodation
- 4) Couplage des résidus tyrosyls
- 5) Stockage et protéolyse de la thyroglobuline
- 6) Libération hormonale.

I₂ RAPPEL DES DIVERS TROUBLES DE L'HORMONOGENESE

- 1) Défaut de captation thyroïdienne de l'iodure
- 2) Défaut de condensation des iodotyrosines en iodothyronines
- 3) Anomalie de deshalogénéation des iodotyrosines
- 4) Hypothyroïdie avec présence de protéines circulantes anormales
- 5) Défaut d'organification

I₃ LES TROUBLES DE L'ORGANIFICATION

- 1) Historique
- 2) Les goîtres et test au perchlorate positif
 - a) Les troubles de l'hormonogénèse congénitaux
 - Crétinisme goitreux sporadique
 - Formes goitreuses pures
 - Syndrome de Pendred
 - b) Les Troubles de l'hormonogénèse acquis
 - Les thyroïdites
 - Les drogues antithyroïdiennes
 - Les surcharges iodées

I₄ CONCLUSION

Les erreurs métaboliques héréditaires ont fait l'objet d'une recherche intense. La thyroïde n'est pas étrangère à ce processus et l'erreur métabolique concerne les troubles de l'hormonosynthèse.

Nous nous intéresserons aux troubles congénitaux, laissant de côté les troubles acquis, secondaires à diverses substances comme les antithyroïdiens de synthèse, la surcharge iodée.

Nous rappellerons le mécanisme de formation des hormones thyroïdiennes, puis les différents troubles décrits, en insistant sur les troubles de l'organification.

I, RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR LA FORMATION DES HORMONES THYROÏDIENNES

La synthèse des hormones thyroïdiennes se déroulent en deux temps :

Dans un premier temps : la cellule thyroïdienne réunit les matériaux de biosynthèse grâce à deux systèmes indépendants :

- . L'un concerne la captation, le transport et la transformation de l'iode.
- . L'autre concerne la synthèse du support glyco-protéique : la thyroglobuline.

Le deuxième temps concerne la synthèse proprement dite; il s'agit de l'iodation des résidus tyrosils, du couplage des résidus iodotyrosilés pour former les iodothyronines.

Enfin, libération de ces hormones en tant qu'amino-acides par protéolyse de la thyroglobuline et passage dans le courant sanguin.

On divise artificiellement cette biosynthèse en plusieurs étapes :

- 1) Transport de l'iodure dans la thyroïde.
- 2) Synthèse de la thyroglobuline.
- 3) Oxydation de l'iodure et Iodation.
- 4) Couplage des résidus tyrosils.
- 5) Stockage et protéolyse de la thyroglobuline.
- 6) Libération de la thyroxine et de la triiodothyronine dans le courant sanguin.

I 1 1) TRANSPORT DE L'IODURE DANS LA THYROÏDE : d'après F.BERTHEZENE (11)

Le corps thyroïde contient approximativement 90 % de l'iode de l'organisme, au taux physiologique d'iodure plasmatique, ce transport est un phénomène actif.

C'est-à-dire un processus réclamant de l'énergie, il est inhibé par l'anoxie, les inhibiteurs du métabolisme oxydatif et de la phosphorylation oxydative.

Le transport est étroitement lié, au sodium, au système A.T.P. ase K^+ dépendant (l'ouabaine et autres glycosides qui inhibent ce système, inhibent aussi le transport de l'iode). Il est possible que l'iodure soit lié à un système transporteur en l'occurrence des Lecithines.

Ce transport est indépendant des autres étapes, en particulier l'iodation de la thyroglobuline, en effet le propyl-thio-macile ou le carbinazole qui inhibent ce dernier processus, n'empêchent pas la captation de l'iodure.

La T.S.H stimule la captation (Test de Querido), l'hypophysectomie la diminue.

L'iode lui-même intervient sur sa captation :

- . La clairance thyroïdienne de l'iode est en relation inverse avec le taux d'iodure plasmatique.
- . La diminution du taux d'iodure intra-thyroïdien potentialiserait les effets de T.S.H. sur la captation.

On ne connaît pas avec certitude le lieu précis de la captation. Avec les études autoradiographiques on constate plus de radioactivité dans la lumière folliculaire que dans la cellule quelques secondes après l'administration d'iode radioactif. Le processus est cependant cellulaire puisque des cellules thyroïdiennes isolées captent l'iode radioactif : soit au pôle basal avec migration au pôle apical sous l'action du gradient électro-chimique, soit au pôle apical.

Parmi les nombreux inhibiteurs de la captation, il faut s'attacher à l'ion perchlorate ClO_4^- : c'est le plus puissant inhibiteur connu du transport de l'iodure.

En résumé :

- L'iode est capté sous forme d'iodure.
- La captation est un processus actif.
- T.S.H. et l'iodure lui-même contrôlent cette captation.
- Le lieu de captation est incertain : probablement le pôle basal, puis migration au pôle apical.
- Inhibition du transport par le perchlorate de particulier.

I₁2) *SYNTHESE de la THYROGLOBULINE (12)*

Principale protéine iodée de la glande thyroïde, la thyroglobuline est une glycoprotéine de poids moléculaire voisin de 660.000 chez l'homme dont la constante de sédimentation est approximativement 19 S, de mobilité électrophoretique : α globuline, très immunogène, avec deux sites antigéniques, soluble dans les solutions salines, et précipitée par le sulfate d'ammonium.

- . Elle est composée d'une partie protéique,
d'une partie glucidique
et d'iode.

- Partie protéique :

Elle constitue 87 à 91 % du poids moléculaire, contenant 120 résidus tyrosyls par molécule, et des dérivés cysteines capables de réaliser des ponts disulfures.

- Partie glucidique :

Il existe deux motifs glucidiques appelés unité A et unité B.

L'unité A composée de résidus de mannose et de Nacetyl glucosamine.

L'unité B composé de mannose, galactose, fucose, glucosamine et acide sialique.

Le nombre d'unités A et B varie avec l'espèce.

Son rôle n'est pas connu, on pense à un effet solubilisant car très hydrophile.

- Le contenu en iode : "Il varie de 0,1 à 1% du poids de la molécule".

Il est variable et reflète l'état physiologique de la thyroïde.

Il est lié aux dérivés tyrosils et thyronines.

- . Sur le plan moléculaire, il s'agit d'un composé stable de thyroglobuline de constante de sédimentation 19 S, parfois retrouvé sous forme dimère : 27 S.

Cette structure 19 S semble formée de sous-unités dont la première a une constante de sédimentation de 12S et deux sous-unités 12S donneraient une unité. 19 S, mais ceci n'est pas la structure primaire car de trop forte masse, et l'on n'a pas isolé de polyribosomes suffisants pour synthétiser une protéine de P.M. si élevé.

Il existe donc toute une série de sous-unités 3 - 8 S dont la réunion formerait l'unité 12 S.

- . La biosynthèse :

Elle se fait toujours dans le même ordre :

- d'abord synthèse du squelette protidique : elle a lieu dans les polyribosomes.
- puis l'incorporation des motifs glucidiques dans le reticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.
- enfin l'iodation :

Elle est postérieure et indépendante de la synthèse de la glycoprotéine. Le méthimazole ou le propylthiouracil qui empêchent l'iodation n'inhibent pas la synthèse de la thyroglobuline.

L'iodation jouerait un rôle important sur les propriétés physiques de la thyroglobuline : la thyroglobuline non iodée, nouvellement synthétisée a un coefficient de sédimentation plus bas et une labilité marquée au détergent, l'iodation renforcerait la structure tertiaire de la molécule. En plus des variations des propriétés moléculaires, on s'est aperçu qu'une thyroglobuline humaine pauvrement iodée avait plus de groupes sulfhydryls libres qu'une thyroglobuline iodée normale. Il y aurait donc pendant l'iodation possibilité de formation de nouveaux ponts disulfures.

En résumé : La thyroglobuline

- est une glycoprotéine iodée de P.M. 660.000
- avec une constante de sédimentation de 19 S
- la synthèse
 - protéique est ribosomiale*
 - glucidique dans le Golgi et le réticulum endoplasmique*
- Son taux d'iodation fait varier ses propriétés moléculaires.

I 1

3) OXYDATION DE L'IODURE ET IODATION

L'iodure (I^-) capté par la thyroïde est très rapidement organifié (I^+) et lié à une molécule protidique : la thyroglobuline.

L'organification de l'iode nécessite une oxydation; on admet actuellement l'intervention d'une peroxydase et d'un système générateur de l'agent oxydant : le peroxyde d'hydrogène.

Le produit de cette peroxydation est une "espèce iodante active" mal définie actuellement : ion iodium (I^+), radical libre d'iode ($I^\bullet$).

L'étape suivante est l'halogénéation, ou fixation de l'iode activé sur les protéines.

Longtemps on pensait à l'intervention de deux enzymes, une peroxydase spécifique de l'oxydation et une iodinase contrôlant l'halogénéation.

Plusieurs questions sont posées :

- Que sait-on sur le peroxydase ?
- Quels sont les composants du système oxydant ?
- Rôle de la peroxydase dans l'halogénéation ?
- Site d'action de ce système oxydant ?

Nous tenterons de répondre à ces questions dans un chapitre particulier (III).

I.1 4) COUPLAGE DES RESIDUS TYROSYLS :

L'organification de l'iodure aboutit à la formation des iodyrosines, l'étape suivante concerne la condensation de ces iodotyrosines en composés hormonaux actifs : thyroxine et triiodothyronine.

Puisque la présence de thyroxine non iodée n'a pu être démontrée dans la thyroglobuline, il semble certain que T^3 et T^4 se forment à partir des pré-curseurs iodés.

Plusieurs facteurs interviennent dans la réaction de couplage :

- 1) Relation entre le degré d'iodation de la thyroglobuline et la formation de thyroxine.

La distribution des acides aminés dans la thyroglobuline est largement déterminée par le degré d'iodation de la protéine.

On connaît la synthèse préférentielle de triiodothyronine dans la thyroïde de rats déficients en iode, ceci est attribué au bas degré d'iodation de la thyroglobuline.

La peroxydase thyroïdienne par son rôle d'iodation, favorise la formation de Diiodotyrosine.

- 2) La conformation moléculaire de la thyroglobuline est importante : on obtient moins de thyroxine avec une thyroglobuline 12 S qu'avec une thyroglobuline 19 S.

Deux hypothèses concernant la synthèse de thyroxine :

- 1) Soit le couplage de deux radicaux iodotyrosines au sein de la molécule. Cette réaction de couplage de DIT comprendrait une oxydation avec formation d'un intermédiaire de nature quinonique.

- 2) Soit le couplage d'une D.I.T. liée à la thyroglobuline avec un dérivé oxydé de D.I.T. : la D.I.H.P.P.A. ou acide

4 - hydroxyl 3 - 5 diiodophényl pyruvique.

Quelque soit le mécanisme, la réaction de couplage requiert une oxydation et l'on peut se demander si c'est la même peroxydase qui agit :

On démontre, in vitro, la possibilité d'une synthèse de T^4 marquée à partir de iodotyrosines marquées, après incubation de la thyroglobuline avec une peroxydase et une source d' H_2O_2 , en l'absence d'apport d'iode libre la réaction de couplage est plus lente que celle d'iodation (93).

En conclusion :

A l'heure actuelle, on admet que la peroxydase joue certainement un rôle dans la formation de T_4 et de T_3 puisqu'elle catalyse l'iodation des résidus tyrosyls dans la thyroglobuline.

Son rôle direct dans la réaction de couplage est encore incertain.

Enfin, le rôle de l'acide diiodohydroxyphényl pyruvique est mise en doute au profil du rôle des résidus libres de D.I.T (30).

^I 1 5) STOCKAGE ET PROTEOLYSE DE LA THYROGLOBULINE

La thyroïde est presque la seule glande endocrine à stocker des taux importants d'hormones. Chez l'homme normal, l'administration d'agents antithyroïdiens bloquants totalement l'hormonosynthèse pendant deux semaines entraîne une très légère baisse de T^4 et aucune montée de T.S.H.

Sur 8.000 μg d'iode intra-thyroïdien, seulement 10% l'est sous forme anorganique.

Si la molécule de thyroglobuline nouvellement iodée n'est pas phagocytée au pôle apical de la cellule, elle migre progressivement vers le centre de la colloïde lieu de stockage.

Sinon il y a phagocytose de la colloïde au pôle apical avec formation de gouttelettes (ou "droplets") de colloïde. En même temps ou précédant ce phénomène, il y a migration des lysosomes du pôle basal au pôle apical. Ensuite une migration vers le pôle basal est observée avec fusion progressive des deux types de granules et apparition de phagolysosomes.

Sous l'influence de estérases et d'acide-phosphatase, il y a hydrolyse de la thyroglobuline.

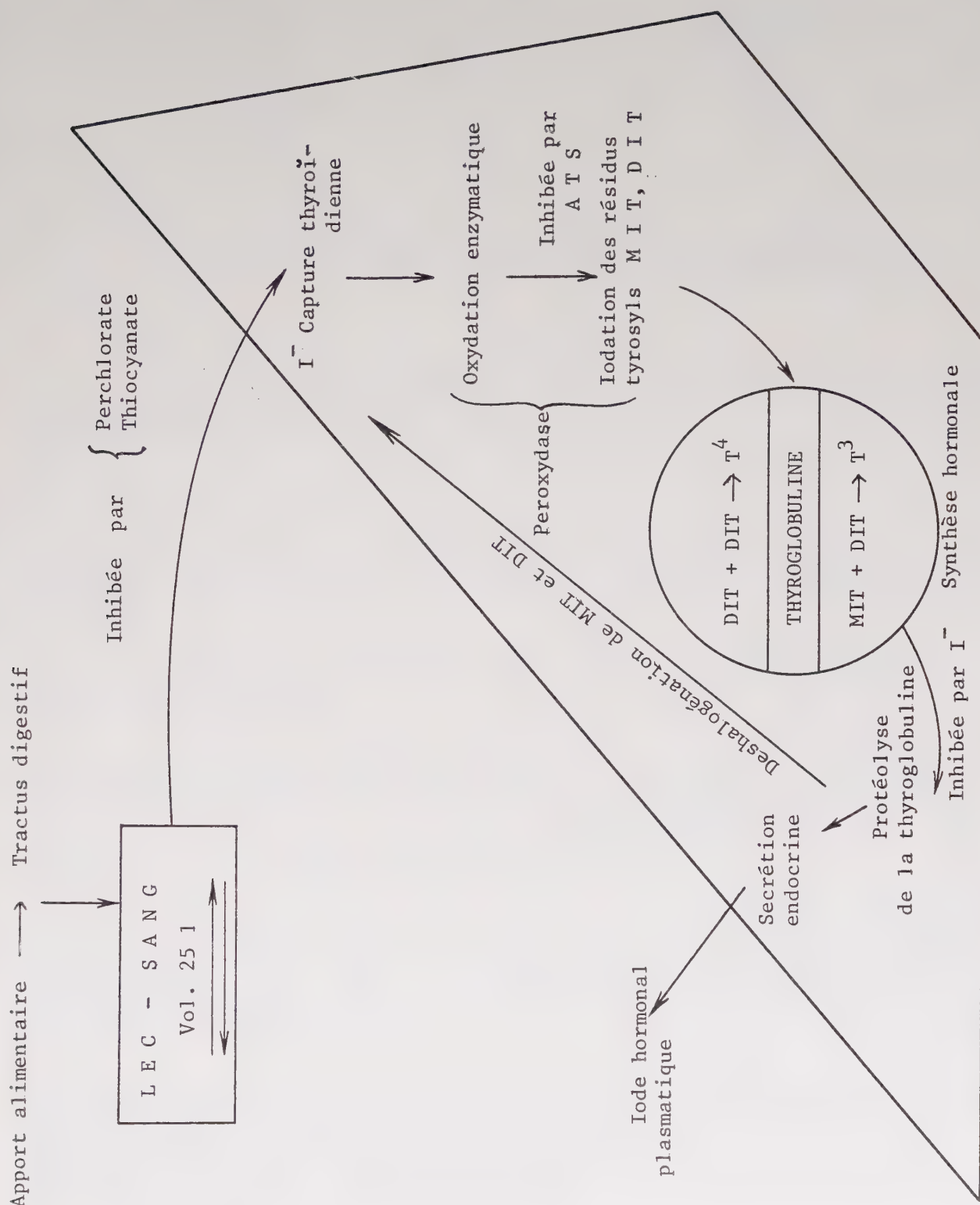
I

1 6) LIBERATION HORMONALE

Après protéolyse, les iodothyronines libérées passent dans le courant sanguin; il a été démontré, in vitro, chez le rat, que la thyroïde pouvait désioder T^4 en T^3 par un mécanisme enzymatique différent de l'iodotyrosine désiodase. (45).

Les iodotyrosines libérés de la thyroglobuline sous l'action d'une iodotyrosine-deshalogénase microsomiale sont désiodés, l'iodure libéré sera immédiatement réutilisé par la cellule, mais environ 25 μ g par 24 heures passent dans la circulation.

-oOo-



SCHEMA de la SYNTHÈSE des HORMONES THYROIDIENNES

CHAPITRE 1

Partie 2

I

2

RAPPEL DES DIVERS TYPES DE TROUBLES DE L'HORMONO GENESE

Il s'agit d'une perturbation relative ou absolue du pouvoir de synthèse des hormones thyroïdiennes. Cette perturbation est liée à un défaut de biosynthèse hormonale acquis ou congénital.

Les troubles congénitaux que nous développerons, concernent un groupe d'affections rares qui représentent 10 à 20% des insuffisances thyroïdiennes de l'enfant dont les caractéristiques cliniques et biologiques sont les suivantes :

L'expression clinique est celle d'une insuffisance thyroïdienne souvent modérée et de révélation tardive, mais parfois à l'origine d'un tableau sévère à début néo-natal.

La présence d'un goître souvent diffus, parfois nodulaire est un signe de grande valeur d'orientation, mais il peut manquer et n'apparaître que vers l'âge de deux ans. Il est dû à l'hypersecrétion de thyroïdostimuline (TSH) non freinée par un taux anormal d'hormones thyroïdiennes et regressé totalement ou partiellement avec le traitement substitutif.

Le caractère familial des anomalies de l'hormonogénèse est un élément d'orientation. Le mode de transmission est autosomique récessif, la fréquence est égale dans les deux sexes et il existe parfois déjà un ou plusieurs cas d'hypothyroïdie dans la fratrie. Dans les antécédents, il est possible de retrouver des goîtres simples chez les ascendants (formes hétérozygotes) ainsi qu'un taux élevé de consanguinité (51).

La possibilité d'un trouble de l'hormonogénèse thyroïdienne est soupçonnée par Osler en 1897 qui observe cette variété d'insuffisance thyroïdienne chez trois membres d'une même famille en dehors d'une zone d'endémie goitreuse. Mais ce sont les méthodes d'exploration radio-isotopique qui ont révélé à Hamilton (46) et ses collaborateurs, en 1943 l'association si particulière d'un myxoédème à une fixation normale ou élevée d'iode-radioactif.

Depuis lors, les principaux travaux ont porté sur la biologie :

Staubury, Querido et Collaborateurs (106) individualisent les divers types d'altération de l'hormonogénèse et proposent en 1956 une première classification.

Leur transmission familiale sur un mode autosomique récessif est précisée par Mac Girr et Hutchinson en 1953 (63).

Actuellement on décrit cinq types :

- 1 - Défaut de la captation thyroïdienne de l'iodure.
- 2 - Défaut de condensation des iodotyrosines en iodothyronines.
- 3 - Anomalie de déshalogénéation des iodotyrosines.
- 4 - Hypothyroïdies avec présence de protéines anormales.
- 5 - Défaut d'organification.

1 - DEFAUT DE LA CAPTATION THYROÏDIENNE DE L'IODURE

Soupçonné en 1959 par Chambon, Peyrin et Berger (20) devant un myxo-œdème congénital sévère et un goître volumineux avec une fixation basse du radio-iodure. Mais la fixation n'ayant été mesurée qu'à partir de la 6ème heure, la question se posait d'une fixation normale suivie de fuite rapide.

C'est le plus rare des défauts congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne. Il a été décrit jusqu'à présent seulement sept cas. Quatre présentent un défaut total (42, 107, 121) dans les autres cas, le blocage a été partiel (67, 88).

Le mécanisme intime du transport actif de l'iodure n'est pas bien connu encore. On pense pourtant que l'iodure se stocke dans la thyroïde à travers la formation d'un complexe dissociable entre l'halogène et un transporteur, probablement un phospholipide du type Lecithine qui a une spécificité vis à vis des anions monovalents.

Ce système existe dans d'autres organes capables de concentrer l'iodure comme les glandes salivaires, la muqueuse gastrique et les plexus choroïdes. Apparemment, un seul génome commanderait ses différentes pompes, le défaut serait donc ubiquitaire.

En fait ce qui emporte la conviction chez ces malades dont on soupçonne une altération du transport actif de l'iodure est la guérison après administration d'importantes quantités d'iodure qui entre dans la glande par simple diffusion.

2 - DEFAUT DE CONDENSATION DES IODOTYROSINES EN IODOTHYRONINES

De toutes les erreurs congénitales de l'hormonogénèse, c'est la plus discutée. Le mécanisme de condensation des iodotyrosines en iodothyronines à l'intérieur de la molécule de thyroglobuline est mal connu. On ne possède pas encore de preuve formelle de son existence.

L'efficacité du couplage est en relation directe avec le contenu total en iode de la thyroglobuline, donc toutes thyroglobulines pauvres en iode quelqu'en soit l'étiologie entraînent un défaut de couplage. Il est donc difficile de distinguer un véritable défaut de couplage de la simple conséquence d'une iodation diminuée.

Pourtant, plusieurs cas ont été décrits, avec goître familial et hypothyroïdie congénitale imputables à un défaut de couplage des iodotyrosines (108, 50, 77).

Pour Niepomniscze (86), le critère diagnostique logique pour admettre l'existence d'un tel défaut, serait d'avoir sur les biopsies thyroïdiennes, un nombre normal d'atomes d'iode par molécule de thyroglobuline et un rapport DIT sur MIT augmenté. Le reste du métabolisme thyroïdien devrait être normal et étant donné que le stade immédiatement antérieur au couplage est la formation de DIT et de MIT, ce dernier processus devrait être augmenté.

Récemment, deux publications (58, 124) ont mis en évidence le rôle possible de la peroxydase comme enzyme responsable du couplage des molécules de iodotyrosines pour former une molécule de iodothyronine dans la matrice de la thyroglobuline.

3 - ANOMALIE DE LA DESHALOGENATION DES IODO TYROSINES

Identifié par Stanbury et ses collaborateurs en 1956 (105).

Quand la thyroglobuline est normalement hydrolysée, tous ces amino-acides, y compris thyroxine et triiodothyronine et ses précurseurs MIT et DIT sont libérés.

Tandis que les iodothyronines sont versées dans la circulation, les iodotyrosines sont deshalogénées et il y a libération de radicaux tyrosyls libres et d'iodure. L'iodure va rejoindre le pool d'iode intrathyroïdien et sera réutilisé dans le processus d'organification.

La perturbation de cette étape est caractérisée par un défaut congénital de l'enzyme responsable de la deshalogénéation des iodotyrosines, entraînant une carence en iodure et le passage de iodotyrosines dans la circulation.

La deshalogénase n'est pas un enzyme spécifique de la thyroïde, elle se retrouve dans d'autres organes comme le foie et le rein, toutes seraient régulées par le même gène, le défaut atteint donc tous les organes.

Chez ces malades, une partie importante de DIT marquée est retrouvée intacte après injection intra-veineuse, dans les urines.

Le traitement préventif par de grande quantité d'iode arrive à corriger l'hypothyroïdisme et faire diminuer le goître (116).

Une des séries les plus importantes concernant ce défaut est l'extraordinaire famille de rétameurs nomades analysée par Hutchison et Mac Girr sur cinq générations (48).

4 - HYPOTHYROIDIES AVEC PRESENCE DE PROTEINES CIRCULANTES ANORMALES :

Ce type d'anomalie a été individualisé par De Groot et Stanbury en 1959 (26) sous le nom de "goîtres congénitaux avec iode sérique insoluble dans le butanol".

Il s'agit d'un groupe hétérogène rassemblant les goîtres congénitaux avec thyroglobuline anormale.

L'incidence familiale est nette, l'hypothyroïdie est d'intensité variable, le P B I est normal ou élevé, mais le B E I est bas. La fixation thyroïdienne est normale voire élevée en plateau.

Furth et Collaborateurs : ont trouvé dans la thyroïde d'une patiente avec goître congénital une iodo pré-albumine en plus de l'iodo-albumine et de la thyroglobuline (37).

Michel et Collaborateurs (68) ont trouvé un patient avec des protéines anormales solubles dont l'une d'elles est une iodoalbumine.

De nombreux auteurs ont travaillé dans ce domaine; on citera les noms de Lissitzky (60), Lizarralde (61), Pittman (90) et Alexander et Burrow en 1970 (5).

Selon les travaux de ces auteurs, un défaut dans la synthèse de thyroglobuline s'accompagnerait d'une augmentation de la formation des iodo-albumines.

On n'est pas sûr que la synthèse de l'albumine se fasse dans la glande si l'iodoalbumine est produite en excès, il serait possible de trouver dans le sérum une iodoprotéine non extractible par le butanol.

En 1972-73 Kusakabe (56-57) publie deux cas de ce type avec défaut structural de la thyroglobuline et décharge sous thiocyanate. Dans un des cas le défaut de thyroglobuline serait une structure moléculaire anormalement compact ce qui amènerait une diminution significative des résidus tyrosyls disponibles pour l'iodation. Dans l'autre cas, la thyroglobuline n'aurait pas la forme globulaire adéquate entraînant un défaut de formation des di-iodotyrosines à partir des mono iodotyrosines.

Niepommiszcz et collaborateurs décrit en 1972 (82) une famille dont trois soeurs présentaient un goître congénital, le défaut observé était l'absence de thyroglobuline :

Deux étaient hypothyroïdiennes et avaient un blocage partiel de l'organification de l'iode démontrée par l'épreuve au perchlorate.

La troisième, enthyroïdienne avait un test au perchlorate négatif et une augmentation du niveau tissulaire de la peroxydase et du N A D P H cytochrome c reductase l'augmentation de ces enzymes compensait le défaut d'organification dû au manque de thyroglobuline.

Mais les trois soeurs synthétisaient dans leur thyroïde, une iodo-protéine anormale capable d'élaborer une certaine quantité de thyroxine et produisaient de l'iodoalbumine en excès. On retrouvait dans le sérum la présence de ces iodoprotéines anormales.

Donc dans ce type d'altération, l'analyse biochimique du tissu thyroïdien révèle des anomalies diverses :

- absence ou anomalie de la thyroglobuline
- présence de protéines iodées de faible mobilité électrophorétique.
- composés protéiques non iodés de faible poids moléculaire et ayant des analogies immunologiques avec la thyroglobuline, pouvant être considérés comme des précurseurs de celle-ci.

5) DEFAUT D'ORGANIFICATION

Ce trouble est le plus facile à reconnaître, il a fait l'objet de nombreuses études, nous allons le développer dans le chapitre suivant.

I₃ LES TROUBLES DE L'ORGANIFICATION

I - HISTORIQUE

En France le crétinisme goîtreux endémique par manque d'iode se présente avec une glande thyroïde augmentée de volume, au contraire du crétinisme sporadique qui habituellement ne présente pas de goître, et Hamilton (46) en 1943 démontre une captation basse de l'iode radioactif. Mais il décrit 2 cas avec augmentation de volume de la glande, ces sujets n'étaient pas privés d'iode et n'avaient absorbé aucune substance goitrigène.

Trois ans plus tard, Lerman, Iones et Calkins (59) étudient deux crétins avec goître qui captent d'une façon intense l'iode radioactif avec un P B I bas.

Ces travaux suggéraient que la thyroïde de ces patients était incapable d'utiliser l'iodure.

En 1950 Stanbury et Hedge (103) apportent l'élément primordial pour la découverte et la compréhension de ce trouble. Ils étudient trois membres d'une même famille, tous crétins goîtreux qui captent l'iode radioactif d'une façon rapide et intense, et le décharge immédiatement sous thiocyanate.

Vanderlaan et Vanderlaan (119) en 1947 avaient démontré que l'ion thiocyanate inhibait spécifiquement le mécanisme de captation de l'iode et pouvait aussi décharger l'iode qui avait pénétré dans la thyroïde, mais n'avait aucune action sur l'iode oxydé et incorporé aux protéines.

Stanbury et Hedge concluent que la thyroïde des trois sujets est capable d'extraire l'iode du plasma, mais incapable de le convertir sous forme organique.

Ils ont ainsi différencié un des troubles de l'hormonogénèse, et apporté un moyen diagnostique d'une grande facilité.

2) CLASSIFICATION DES GOÎTRES AVEC TESTS AU PERCHLORATE POSITIF :

A - Les troubles de l'hormonogénèse congénitaux :

a) Crétinisme goîtreux sporadique :

Ce type correspond à celui décrit par Stanbury et Hedge en 1950 (103).

Il associe - hypothyroïdie franche ou frustrée

- goître

- épreuve au perchlorate positive.

b) Formes goîtreuses pures :

Clayton (22) en 1958 rapporte, pour la première fois, le cas d'une fratrie de six noirs dont quatre présentent un goître avec un test de décharge au thiocyanate positif, et une enthyroïdie biologique et clinique, élargissant ainsi le cadre des troubles de l'organification.

c) Le syndrome de Pendred :

En 1896 Vaughan Pendred, médecin praticien anglais (189) décrit au sein d'une famille irlandaise de 10 enfants deux cas associant crétinisme, surdité et goître, aucun renseignement ne peut être donné sur les autres car ils sont morts dans l'enfance.

La description étant excellente, Fraser, Morgans et Trotter (35) en 1960 ont donné le nom de Pendred à ce syndrome.

En 1927, Brain (15) fournit une très nette description, rapportant 12 cas sur cinq familles. Il postule que le goître est provoqué par une erreur dans la biosynthèse de la thyroxine.

Morgans et Trotter en 1958 (72) apportent la démonstration que l'erreur métabolique est la même que celle découverte par Stanbury et Hedge en 1950 chez les crétins goîtreux sporadiques. Le défaut se trouve au niveau de l'incorporation de l'iode inorganique car ces goîtres déchargent sous perchlorate.

En 1965, Fraser (36) en fait l'étude synthétique et regroupe 207 familles comprenant 334 cas.

Il s'agit d'un syndrome à transmission récessive, caractérisée par une surdité congénitale de perception associé à un défaut de synthèse des hormones thyroïdiennes par trouble de l'organification de l'iode.

Le goître apparaît secondairement, s'accompagne exceptionnellement d'hypothyroïdie.

B - Les Troubles de l'hormonogénèse acquis :

Avant de parler de goîtres par troubles de l'hormonogénèse d'origine congénitale, il faut éliminer trois éventualités où le goître s'accompagne d'un test au perchlorate positif :

- 1 - Les thyroïdites
- 2 - Les drogues antithyroïdiennes
- 3 - Les surcharges iodées.

a) Test au perchlorate et thyroïdite :

A côté de l'aspect immunologique bien connu des thyroïdites d'Hashimoto, il existe un trouble du métabolisme iodé, caractérisé par :

- une captation thyroïdienne basse, normale ou élevée.
- un PBI ¹³¹ à la limite supérieure de la normale, parfois dans les zones d'hyperthyroïdie, alors que le malade est cliniquement en hypothyroïdie.
- Les explorations des tests standards sont souvent pris en défaut, chez des patients enthyroïdiens avec maladie d'Hashimoto, car les résultats des tests seraient compatibles avec une hyperthyroïdie.

Il a été suggéré que les taux élevés du PBI ¹³¹ reflétaient une décharge rapide de l'isotope de la glande avec un "turn-over" rapide dû à un pool réduit de l'iode intrathyroïdien.

Ces indices concernant le métabolisme de l'iode des thyroïdites d'Hashimoto suggèrent un ou plusieurs défauts :

- Défaut de synthèse des iodothyronines.
- Non réponse à T S H.
- Iodo albumines circulantes.
- Enfin, trouble de l'organification de l'iode, mise en évidence par la décharge d'iode après administration de perchlorate de potassium.

Ce défaut a été mis en évidence pour la première fois par Morgan et Trotters en 1957, ils trouvent une décharge positive chez leur douze patients (71).

D'autres auteurs rapportent une incidence moins élevée de tests positifs, en particulier Buchanan (17) en 1961 rapportent 12 cas positifs sur 27 thyroïdites d'Hashimoto, Volpe (120) en 1965 rapporte 3 cas sur 9 avec un test positif.

Takenchit (112) en 1970 trouve deux cas positifs sur huit avec le test au perchlorate standard, mais huit cas sur huit avec un test sensibilisé par l'iode.

En conclusion :

Il existe des goîtres avec test au Perchlorate positif qui sont des maladies d'Hashimoto vérifiées par l'anatomo-pathologie.

b) Après administration des drogues antithyroïdiennes :

comme le thiouracil et ses dérivés,

acide amino salicylique

phényl butazone

Amphémone,

Resorcinol.

- Stanbury et Astwood (102) ont montré en 1948 qu'un sujet recevant un anti-thyroïdien de la série thiouracil incorpore l'iode marqué dans la glande thyroïde, mais cet iode restait concentré dans la glande sous forme inorganique et était déchargeable par de large dose de thiocyanate.

. L'acide para amino-salicylique :

Surtout son sel sodé a été largement utilisé dans le traitement de la tuberculose depuis 1946, introduit par Lehmann. Des cas de goîtres et d'hypothyroïde avaient été rapportés à partir de 1951.

Le P.A.S. exerce son action goïtrigénique en inhibant la synthèse hormonale, et non en interférant sur le mécanisme de concentration de l'iode. L'hyperplasie par le P.A.S. chez les rats pouvait être prévenue par l'administration d'hormone thyroïdienne et non par l'iode.

Edwards (32) en 1954 donne 200 mg de perchlorate 2 heures après une dose traceuse d'iode et constate chez les malades prenant du P.A.S. une décharge de 25 à 95% suivant les sujets.

. Le phényl butazone :

Morgans et Trotter (70) démontrent en 1955, chez une patiente, traitée par phénylbutazone depuis 17 mois, qui avait développé une hypothyroïdie une cassure complète de la courbe de captation sous perchlorate.

D'autres drogues peuvent entraîner un goître avec test de décharge positif comme l'amphémone et le resorcinol. (Selenkow 1957) (99).

c) Au cours de surcharge iodée :

L'ingestion chronique d'iode en excès, ou une surcharge massive tel qu'un lipiodol peut provoquer un goître avec ou sans hypothyroïdie.

Le tableau biologique montre une Thyroxine normale ou basse, avec un P B I élevé, une excrétion urinaire élevée et une captation absolue d'iode élevée.

La courbe de fixation est élevée et décharge sous perchlorate et thiocyanate. (Wolff I. - 122), Mornex (73) et Guinet (43).

I₄ - C O N C L U S I O N

L'hormonosynthèse peut se subdiviser en plusieurs étapes dont quelques unes dépendent de l'intégrité fonctionnelle d'un système enzymatique spécifique.

Depuis les études initiales de Stanbury et Hedge en 1950, on classe différents troubles de l'hormonosynthèse en fonction de chacune des étapes.

Le trouble, le plus étudié, concerne le défaut d'organification de l'iode que l'on peut classer en deux groupes :

- Patients avec audition normale :
 - . soit goître plus hypothyroïdie,
 - . soit formes goitreuses pures.
- Patients avec surdité : syndrome de Pendred.

Plan du Chapitre II

LES TESTS DE DECHARGE DES IODURES INTRATHYROÏDIENS

II₁ MECANISME D'ACTION :

de l'ion thiocyanate

de l'ion perchlorate

résumé

II₂ MODALITES DU TEST DE DECHARGE

1 - Principe général

2 - Difficultés d'interprétation

3 - Principaux protocoles

II₃ PROTOCOLE PERSONNEL

1 - Technique

2 - Intérêt de la méthode

II₄ CONCLUSION

Chapitre II

LE TEST DE DECHARGE DES IODURES

INTRODUCTION

C'est la pierre angulaire du diagnostic des troubles de l'organification.

Nous exposerons :

- 1) Le mécanisme d'action des ions perchlorate et thiocyanate.
- 2) Les diverses modalités.

II, MECANISME D'ACTION :

Le perchlorate et le thiocyanate ont pour effet de décharger l'iode non organifié dans la thyroïde, cet effet est connu de longue date.

Certains composés univalents à deux ou plusieurs électrons négatifs possèdent les caractéristiques des Halides et à l'état libre, ils se comportent vis-à-vis de la thyroïde comme les halogènes. Parmi ces composés, se trouvent les cyanates en particulier le thiocyanate ou S C N^- .

L'effet antithyroïdien du thiocyanate a été rapporté par Berker (7) en 1936, car certains patients traités pour hypertension par de forte dose de thiocyanate présentaient un goître associé ou non à une hypothyroïdie.

En recherchant d'autres substances anioniques ayant une activité antithyroïdienne chez le rat, Wyngarden, Wright et Warps (124) découvrirent en 1952 que l'administration orale ou parentérale de nitrate ou perchlorate inhibait la fixation thyroïdienne de l'iode.

L'interprétation habituelle du test est la suivante :

Il y a compétition entre les ions perchlorates (Cl O_4^-) et les ions iodures (I^-) au niveau des sites de fixation au sein des cellules thyroïdiennes.

Aux doses utilisées de perchlorate, tous les ions iodures non encore organifiés sont déplacés de leurs sites et passent dans la circulation.

Avec Bastomsky (8), analysons de plus près l'action des ions thiocyanate et perchlorate.

- L'ion THIOCYANATE (SCN^-)

Son action principale est d'inhiber l'accumulation d'iodure (I^-) dans la thyroïde aussi bien in vivo qu'in vitro.

La constante d'inhibition ou K_i du thiocyanate vis-à-vis du transport de l'iode approche le K_m du transport de l'iodure.

A l'intérieur de la cellule thyroïdienne, le thiocyanate rentre en compétition avec l'iode pour le phénomène d'oxydation.

De plus, le thiocyanate augmente de façon importante la sortie de l'iodure, probablement par une inhibition de la circulation de l'iodure à l'intérieur de la glande.

Scranton émet l'hypothèse que le thiocyanate pourrait augmenter la perméabilité de la membrane cellulaire thyroïdienne à l'iodure.

Ces propriétés expliquent que le thiocyanate soit goîtrigénique chez le rat, presque autant que le propylthiouracil et beaucoup plus que le perchlorate ou les autres composés anioniques antithyroïdiens.

- L'ion PERCHLORATE (ClO_4^-) :

- . C'est l'inhibiteur le plus puissant du transport de l'iodure. L'effet du perchlorate sur l'accumulation de l'iodure se traduit aussi bien par une inhibition de la clairance que par une augmentation de la sortie de l'iodure. Il inhibe donc à la fois la captation de l'iodure et sa circulation à l'intérieur de la glande.

- . En plus de cet effet majeur et fondamental, le thiocyanate et le perchlorate inhibant la liaison organique de l'iode.

Monte A. Greer démontre, en 1966, (40) que cette inhibition se produit aussi bien in vivo qu'in vitro, mais à des taux élevés d'inhibiteurs, elle était complète avec le thiocyanate et partielle avec le perchlorate. Mais aux doses employées, in vivo lors des tests, qui sont de beaucoup, plus faibles, il n'y a aucun effet inhibiteur de la liaison organique, ni de diminution de la synthèse de thyroxine (Richards et Ingbar - 96).

Le mécanisme de cette inhibition est inconnu.

- . Sur quel iode le perchlorate agit-il ?

Plusieurs auteurs avaient postulé que l'iodure endogène produit par la désiodation des iodotyrosines, formait un compartiment iodé différent de l'iode provenant de l'extérieur.

Un argument pour l'existence de deux compartiments séparés était l'observation sous perchlorate, d'une décharge de l'iode d'apport exogène, sans effet sur le pool endogène

A.Greer en 1969 (41), démontre chez le rat une décharge sous perchlorate du pool endogène.

En 1974, Berthezene (10) démontre chez l'homme que la majeure partie de l'iodure provenant de la deshalogination des iodo-tyrosines a le même métabolisme que l'iodure d'origine exogène.

- . Enfin, le perchlorate a une action goîtrigène, beaucoup plus faible que le propyl-thiouracile P.T.U. ;

En résumé :

- *Le perchlorate et thiocyanate sont inhibiteurs du transport de l'iodure.*
- *Ils déchargent l'iodure intra-thyroïdienne par un mécanisme compétitif vis-à-vis de cet iodure.*
- *Ils sont inhibiteurs de la liaison organique à dose forte, mais non aux doses employées dans les tests.*
- *Ils sont goîtrigéniques, le thiocyanate beaucoup plus que le perchlorate.*

-oOo-

II₂ MODALITES DU TEST DE DECHARGE

L'application à la clinique des propriétés des ions thiocyanate et perchlorate débute par la publication du premier cas de trouble de l'hormonogénèse par Stanbury et Hedge en 1950 (103)

Dans ce cas princeps, les auteurs utilisant le thiocyanate, obtinrent une décharge complète de l'iode ¹³¹I fixé.

1 - Principe général - (16)

Il repose sur l'administration d'une dose traceuse d'iode ¹³¹I radioactif puis un temps donné après, on administre une dose de perchlorate.

F_1 : radioactivité mesurée avant perchlorate

F_2 : radioactivité mesurée après perchlorate

Le résultat est exprimé en pourcentage de sortie de l'iode marqué, hors de la glande par le rapport :

$$R = \frac{F_2 - F_1}{F_1} \times 100$$

Le test indique s'il existe dans la glande explorée, un défaut d'organification et permet d'en chiffrer l'importance.

2 - Difficultés d'interprétation :

En fonction des cas explorés :

- 1) Le défaut d'organification est important ou total, comme dans le cas de Stanbury, la décharge est complète et il n'y a aucune ambiguïté dans l'interprétation des résultats.
- 2) Le trouble est partiel, il n'est pas facile d'établir la limite permettant de considérer la chute comme significative car les protocoles diffèrent sur le plan technique :
 - certains emploient le thiocyanate, d'autres le perchlorate, actuellement, ce dernier est le plus utilisé car il est beaucoup plus actif, nécessitant des doses beaucoup moins importantes.
 - La dose et l'heure d'administration sont variables.
 - L'heure de la mesure de F_2 change selon les auteurs.

Nous allons passer en revue les principaux protocoles et en donner les conclusions selon les auteurs.

3) Principaux protocoles :

- Le groupe de Trotter administre au temps zéro la dose traceuse d'iode 131 , puis une heure après 200 à 400 mg per os de KSCN et mesure la captation de 10 minutes en 10 minutes jusqu'à 40 minutes.

Les sujets normaux ont une radioactivité après KSCN toujours supérieure à 96% de la radioactivité de la première heure.

La correction pour la radioactivité extra thyroïdienne était faite par un comptage simultané au niveau de la cuisse, mais étant donné l'imprécision du comptage, Trotter recommande qu'un test ne peut être considéré comme positif que si la décharge est supérieure à 15%.

- Floyd (34) en 1959, emploie 1g de thiocyanate de Potassium par voie orale deux heures après l'administration d'une dose orale de 10 à 30 μ c d' 131 I.

Il mesure la captation une demi-heure et une heure après l'administration de thiocyanate.

Il admet un défaut d'organification de l'iode si l'on a une chute de 10 % par rapport à la radioactivité mesurée à 2 heures.

- Biaschiéri (13), en 1963, utilise de préférence le perchlorate de potassium au thiocyanate car moins toxique.

Les sujets à jeun reçoivent 20 μ c d' 131 I et la radioactivité thyroïdienne est mesurée deux heures plus tard.

A ce moment, le perchlorate est donné par voie orale à raison de 600 mg chez l'enfant, et 1000 mg chez l'adulte et la captation mesurée une heure plus tard.

Le test est considéré comme positif s'il se produit une chute par rapport à la fixation de la deuxième heure d'au moins 5%.

Le fait de choisir un temps plus long entre l'administration de l' 131 I et du perchlorate, permet de se situer à un moment où la captation thyroïdienne est la plus haute, alors que la radioactivité extrathyroïdienne est basse, Biaschieri exclut les sujets à captation thyroïdienne basse ($\approx 10\%$), car les chutes de captation sous perchlorate ne sont pas toujours significatives compte tenu des erreurs de comptage.

- Stewart (110), en 1966, insiste sur le fait que le test au perchlorate est pratiqué à un moment où la radioactivité extra thyroïdienne au niveau du cou est encore haute; les variations de la radioactivité totale mesurée au cou, risque d'être mise sur le compte d'une décharge par le perchlorate alors qu'il s'agit seulement de la diminution de la radioactivité extra-thyroïdienne.

De plus, il faut que ce facteur correctif ne subisse lui non plus aucune variation.

Il administre 10 à 15 μ c 131 I, et compte la radioactivité encore pendant cinq minutes aux temps 57,5, 87,5 et 117,5 minutes après la dose. 400 mg de perchlorate de potassium sont donnés par voie orale à 63 minutes.

Le contenu thyroïdien (G) en ^{131}I est calculé par la formule suivante :

$$G = N - Q (1 - G - E)$$

N étant la radioactivité totale mesurée au cou.

Q étant la radioactivité extrathyroïdienne au cou estimé, par mesure de la radioactivité cervicale de patients n'ayant pas de fixation thyroïdienne d' ^{131}I (myxoedème traité par T 4, corps thyroïde bloqué par ClO_4^- avant l'injection d' ^{131}I).

E étant l'excrétion rénale cumulative.

Cette formule permet un calcul stable de la radioactivité de corps thyroïde seul.

- Stanbury et Hedge (103) en 1950, dans leur première observation de crétinisme goîtreux avec trouble de l'hormonogénèse choisit d'administrer :

- soit 1 g per os 27 heures après l'iode ^{131}I

- soit 2 g per os 4 h 30 après l'iode ^{131}I

de thiocyanate et mesure la radioactivité dans les deux heures qui suivent.

- Kirkland (54) donne 2 g per os de KSCN, trois heures après l' ^{131}I et mesure de 15' en 15' pendant deux heures il exprime la chute en pourcentage de la radioactivité à la troisième heure.

La moyenne après KSCN chez les sujets sains est de $96,6\% \pm 4,8$.

- Decourt (25) en 1959 administre par voie I.V. 0,50 à 1 g chez l'enfant dans les 3 heures suivant l'ingestion d' I R A buccale, 1 à 2 g de KSCN chez l'adulte et mesure la radioactivité pendant 30' puis de 15' en 15' pendant 3 heures.

Normalement, il n'y a pas de chute inférieure ou égale à 10% au plus.

Une réponse pathologique donne une rechute brusque dans les 30 minutes d'au moins 25 %.

- Takeuchi (112) en 1970 administre 1 g de perchlorate de potassium per os 3 heures après l'administration de 20 à 30 μC d' ^{131}I , la fixation est mesurée 1 heure après l'administration per os, et l'on calcule le pourcentage de décroissance comme suit :

$$\frac{\text{Captation à 3 heures} - \text{captation à 4 h.}}{\text{Captation à 3 heures}} \times 100 = \text{Décharge en \%}$$

Captation à 3 heures

- Gray (39) en 72-73 propose un test au perchlorate en vingt minutes :--

Technique : 200 mg de Perchlorate de Sodium sont administrés par voie I.V., dix minutes après une intra-veineuse de 25 μ c d' ^{131}I .

La radioactivité totale est mesurée au cou pendant les 10 minutes avant et après administration de Cl O_4 . La différence donne la décharge sous perchlorate.

Gray explique le pourquoi de cette technique.

Dans les conditions normales : l'iodure rentre dans la thyroïde et son organification dépend du taux de liaison, lorsqu'il n'y a pas de trouble, il ne reste pas d'iodure libre dans la thyroïde.

S'il y a un trouble de l'organification, l'iodure va s'accumuler dans la thyroïde.

Si ce trouble est important, l'iodure va rester suffisamment longtemps pour que l'administration une ou deux heures après de perchlorate joue son effet de décharge.

Parcontre, si le trouble est mineur, le contenu thyroïdien en iode libre n'est élevé que dans les premières minutes de l'absorption, d'une part parce que dans les minutes qui suivent, le trouble n'étant que partiel, il va se faire organifier; d'autre part, il s'établit un équilibre entre les pools d'iodure marqué plasmatique et thyroïdien.

- On voit donc que le test au perchlorate conventionnel est difficile pour détecter les troubles mineurs de l'organification, certains auteurs (Takeuchi Stewart) ont proposé de sensibiliser le test par l'administration conjointe d'une dose d'iode radioactive de 20 à 30 μ c et d'une dose d'iodure de sodium.

II₃ PROTOCOLE PERSONNEL (Clinique Endocrinologique - Professeur GUINET
Hôpital de l'Antiquaille)

1 - Technique : (16)

- Le premier jour : on établit une courbe de fixation dite de référence en injectant par voie intraveineuse de 5 à 15µc I¹³², le sujet étant en position de comptage.

Cette courbe va servir de courbe témoin.

- Le deuxième jour : Test standard au perchlorate.

On injecte une nouvelle dose d'iode I¹³² au temps 0. A 60 minutes, sans mobiliser le malade, on administre per os 400 mg de perchlorate et l'on compte les points de fixation de 10' en 10' pendant l'heure suivante, puis toutes les 15' ou 20', les deux autres heures suivantes.

- Le résultat du test est exprimé au pourcentage de décharge par le rapport :

$$D = \frac{D1 - T2}{T1} \times 100$$

T1 : étant la valeur de l'activité thyroïdienne en nombre de coups à la soixantième minute.

T2 : étant la valeur de l'activité thyroïdienne en nombre de coups au temps après Perchlorate où l'on obtient la plus faible activité.

T1 et T2 représentant l'activité thyroïdienne vraie, obtenue en soustrayant de l'activité cervicale globale, l'activité extrathyroïdienne. Celle-ci a été estimée égale à 3 fois l'activité de la cuisse mesurée en un point situé à 10 cm au-dessus du genou. Cette estimation résulte des mesures faites chez des sujets totalement thyroïdectomisés, des myxoédémateux athyréotiques et des sujets totalement saturés.

2 - L'intérêt de la méthode réside :

- 1) Dans l'emploi de l'isotope I¹³², celui-ci, étant donné sa période physique courte, permet son emploi à 24 heures d'intervalles sans avoir l'inconvénient de calculer les doses résiduelles.
- 2) Dans la possibilité de pouvoir comparer la courbe sous perchlorate par rapport à une courbe témoin, et de choisir le moment le plus propice à l'administration de Cl O₄ c'est-à-dire dans la phase ascendante de la courbe de fixation, on choisit dans la majorité des cas la soixantième minute.

Il faut retenir au moins 10 % de décharge pour considérer le test comme positif.

II. CONCLUSION

Le test de décharge a 25 ans, sa longévité signe son intérêt.

Sa positivité traduit un trouble de l'hormonogénèse portant sur l'organification de l'iode.

Malheureusement, il existe de nombreuses méthodes, la plupart des auteurs emploie le perchlorate, la dose et l'heure d'administration étant variable.

Il est d'un grand intérêt dans les troubles majeurs de l'organification.

Par contre, son emploi, dans les troubles mineurs, nécessite encore des recherches afin de préciser :

- l'heure d'administration du perchlorate,
- le calcul exact de la radioactivité thyroïdienne,
- l'intérêt des épreuves de sensibilisation.

L'emploi de l'isotope 132 de l'iode nous permet de réaliser une courbe témoin la veille du test, et ainsi de pouvoir choisir l'heure adéquate d'administration du perchlorate, et de pouvoir comparer les deux courbes.

	Dose en I 131 voie, dose	K S C N dose, voie	Cl O ₄	Heure d' administrer après I 131	Comptage après Cl O ₄ ou KSCN	% de décharge significatif
Stanbury et Hedge 1950		1g per os 2g per os		27 h 4 h 1/2	2 heures après 2 heures après	— —
Trotter 1957	20 à 40 µc per os	200 à 400mg		1 h	10' en 10' pendant 40'	> 15 %
Floyd 1959	10 à 30 µc per os	1g per os		2 h	30' et 60'	> 10 %
Decourt 1959	per os	0,5 à 1g c/o enfant 1 à 2g c/o adulte en IV		3 h	15' en 15' pendant 3h	> 10 %
Biaschieri 1963	20 µc per os		600mg c/o enfant 1000mg c/o adulte	2 h	1 h	> 5 %
Kirhland 1954		2g per os		3 h	15' en 15' pendant 2h	Moyenne chez les sujets sains 96,6% ± 4,8%
Stewart 1966	10 à 15 µc per os		400mg per os	63'	30' et 60'	
Takurchi 1970	20 à 30 µc per os		1g per os	3 h	1 h	
Gray	25 µc IV		200 mg IV	10'	10'	

Plan du Chapitre III

ETUDE DE L'ACTIVITE PEROXYDASIQUE

III₁ Méthodologie

III₂ Résultats

A) De 1943 à 1960 : Naissance de la notion de Peroxydase.

B) Evolution des idées :

1) Nécessité d'un système oxydant.

a) l'agent oxydant est le peroxyde de l'hydrogène

b) controverse sur le système producteur d' $H_2 O_2$

2) Isolement, Structure et Propriétés de la PEROXYDASE.

3) Mécanisme d'action :

a) Analogie d'action avec le Chloroperoxydase

b) Etude des autres peroxydases

c) Diverses hypothèses

4) Site d'iodation dans la thyroïde.

5) Système régulateur de l'iodation.

ETUDE DE L'ACTIVITE PEROXYDASIQUE

INTRODUCTION

Le peroxydase n'est pas un enzyme soluble, mais un enzyme particulaire.

Cette caractéristique impose la mise en oeuvre de techniques de solubilisation relativement drastiques qui sont susceptibles de modifier les propriétés de l'enzyme natif.

Les résultats obtenus par les différents auteurs, avec des procédés variables, ne sont pas identiques, il faut donc toujours s'assurer des conditions mêmes de préparations.

III, METHODOLOGIE

L'extraction se fait à partir de thyroïdes animales (boeuf, mouton, chien, porc, veau).

- La fraction particulaire est obtenue à partir des glandes fraîches après multiples centrifugations éliminant les autres organites sub-cellulaires.

L'étude de l'enzyme peut être entreprise sur ce matériel, mais l'on a aucune garantie sur l'absence d'autres activités enzymatiques pouvant interférer dans la réaction.

- La fraction soluble est obtenue :

- . Soit par Trypsinisation seule, puis purification par chromatographie sur colonne, selon la technique de Coval et Taurog (24).
- . Soit par digitonine seule, selon Hosoya, mais la préparation est dite pseudo-soluble car l'on n'élimine pas toutes les grosses molécules.
- . Soit par un traitement au Deoxycholate = technique de Mahoney sur thyroïde de porc (65).
- . Soit une association Trypsinisation + Deoxycholate (technique de De Groot) (28).
- . Soit double trypsinisation et traitement par digitonine (Technique de Pommier). (92)

Le problème est d'obtenir une préparation enzymatique suffisamment soluble sans dénaturer l'activité.

III R E S U L T A T S

2 -----

De 1943 à 1960, se développe la notion de peroxydase; à partir de 1960, les idées vont évoluer parallèlement à son isolement et sa purification, permettant de dégager des hypothèses sur son mécanisme d'action.

A - De 1943 à 1960 : NAISSANCE DE LA NOTION DE PEROXYDASE

En 1943, Morton et Chaikoff (76) démontre que l'iode pénétrant dans la thyroïde sous forme d'iodure à partir du plasma est rapidement organifié car une injection d'I 131, permet de le retrouver presque immédiatement combiné aux résidus tyrosyls de la thyroglobuline ce fait a été confirmé par Wollman en 1955 (123) et Pitt-Rivers en 1960 (91).

Mac Kenzie (64) et Astwood (6), en 1943, découvrent l'intervention des sulfonamides et thiourées dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Comme ces produits sont des anti-enzymes, ils déduisent qu'il existe un système enzymatique nécessaire à la formation des hormones thyroïdiennes.

Dempsey en 1944 (31) démontre, dans les cellules folliculaires thyroïdiennes, la présence de peroxydase et de cytochrome-oxydase. L'activité peroxydasique est inhibée par l'addition de thiouracil. Il conclue au rôle de la peroxydase dans la formation des hormones thyroïdiennes.

La même année, Keston (52) en utilisant un système comprenant plusieurs enzymes : une peroxydase de lait et un système xanthine - Xanthine oxydase, suggère le rôle important de ces enzymes dans l'iodation biologique.

Pour Glock (38) en 1944, c'est le cytochrome-oxydase qui est l'activateur de l'iodation de la tyrosine.

Ensuite, pendant plusieurs années, divers essais pour démontrer l'existence d'une activité peroxydase dans les extraits tissulaires thyroïdiennes restent sans succès; probablement, comme on le sait maintenant, parce que l'enzyme est fermement lié à la fraction particulière de la cellule.

Enfin, en 1958-59 Alexander (1) démontre sur des homogénats thyroïdiens et salivaires de rat, que l'enzyme catalysant l'oxydation de l'iode est une peroxydase.

Serif et Kirkwood (101) à la même époque démontre que l'agent oxydant est le peroxyde d'hydrogène.

En résumé :

De 1943 à 1960 :

- L'iodation met en jeu un système enzymatique
- Plusieurs enzymes sont proposés dont la peroxydase
- Difficulté de mettre en évidence cette activité peroxydase
- Importance des travaux d'Alexander en 1958.

B - EVOLUTION DES IDEES

Au début des années 60, on avait démontré l'existence chez l'animal d'une peroxydase tissulaire, et du peroxyde d'hydrogène comme agent oxydant.

Les recherches ultérieures vont s'orienter dans plusieurs directions :

- Explication de la génération du peroxyde d'hydrogène
- Isolement et purification de l'enzyme Peroxydase
- Essai de compréhension du mécanisme d'action.

1) Nécessité d'un système oxydant :

Pour être organifié, l'iode subit une oxydation sous l'influence d'un enzyme la peroxydase et d'un agent oxydant :

a) L'AGENT oxydant est le peroxyde d'hydrogène :

Tong, Taurog et Chaikoff en 1957, Soodak et Maloof en 1959 (113) démontrent que la Riboflavine ou le phosphate de Riboflavine stimule l'incorporation de l'iode marqué dans les protéines d'une préparation particulière sub cellulaire de rat.

Alexander démontre qu'il y a production de peroxyde d'hydrogène par auto-oxydation aérobie de la flavine car la réaction est abolie par la catalase et l'anaérobie.

De plus, seuls $H_2 O_2$ et le O_2 sont des agents biologiques ayant un pouvoir d'oxydo-réduction suffisant pour transformer $2 I^-$ en I_2 , Alexander (2) démontre que le cytochrome C, le D P N, le T P N, le perricyanide le bleu de méthylène et le méthosulfate de Phenazine sauf la Riboflavine ne sont pas capables de remplacer le peroxyde d'hydrogène ($H_2 O_2$)

b) Controverse sur le système producteur d' $H_2 O_2$:

- 1 - Dans la phagocytose leucocytaire, l'activité oxydase DPNH cytoplasmique augmente en même temps que $H_2 O_2$.

Aucun système de ce type n'a été décrit dans la thyroïde.

- 2 - Oxydation de la Tyramine :

Fischer (33) rapporte en 1966, l'augmentation de l'iodation de la

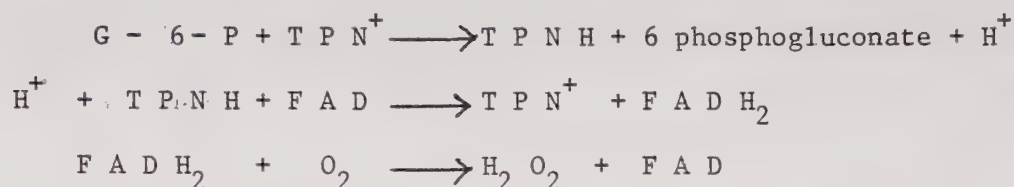
fraction microsomiale des thyroïdes de boeuf par l'addition de tyramine, dans un système in vitro.

Il y a augmentation d' H_2O_2 par oxydation de la tyramine par une monoamine-oxydase thyroïdienne, cet enzyme pourrait jouer un rôle physiologique dans la production d' H_2O_2 .

3 - Intervention des nucléotides pyridiniques réduits :

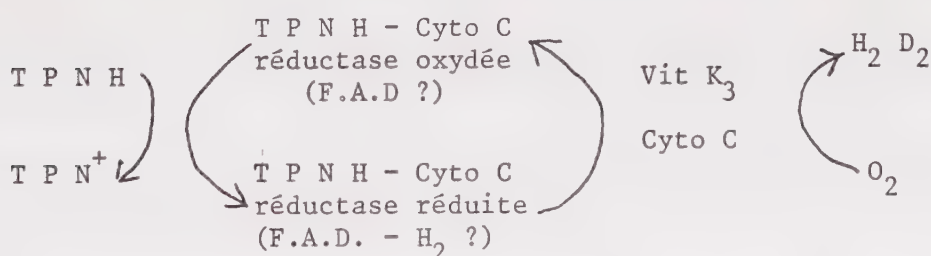
- . Schussler et Ingbar (98) trouvaient que, dans les homogénats thyroïdiens, l'iodation est augmentée si l'on ajoute du triphosphopyridine nucléotide (TPN^+) et de la flavine - adénine dinucléotide (F.A.D.)

L'adaptation est augmentée par accroissement de la production d' H_2O_2 selon le schéma suivant :



- . De Groot et Davis (28) proposent un schéma semblable pour la génération d' H_2O_2 dans la thyroïde, car la formation de PBI^{131} par un système mitochondrie-microsome, est augmentée par addition de nucléotides pyridines réduits et par un nucléotide flavinique
- . Suzuki (111) propose que la formation d' H_2O_2 , passe par l'oxydation de TPNH par les flavoprotéines, dans la fraction microsomiale avec l'intervention d'un coenzyme la vitamine K_3 .
- . Enfin, en 1970 De Groot et Nagasaka (79) ont observé que le NADPH stimulait l'iodation dans les particules thyroïdiennes suggérant que ce cofacteur est responsable de la production d' H_2O_2 , utilisant le NADPH - cytochrome C - réductase.

Il propose le schéma suivant, leur permettant de construire un système d'iodation in vitro



L'intervention de cette réductase est appuyée par trois faits :

- Son association sur le plan particulaire avec la peroxydase thyroïdienne.
- L'inhibition de l'activité réductase et de l'iodation NADPH-dépendante parallèle quand les fractions particulières sont chauffées à 70°C ou traitées par le para-chloro-mercuribenzoate.

- Cet enzyme a été isolé par De Groot, et il l'utilise pour former des iodotyrosines dans un système contenant :

- . une peroxydase
- . NADPH - réductase
- . Tyrosine
- . Iodure
- . et un troisième facteur vitamine K_3 , cytochrome C ou Hématine.

L'identité, in vivo, de ce troisième facteur est incertaine et faciliterait la réaction de la réductase avec l'oxygène, peut être en formant des radicaux libres.

Enfin, Nagasaka (80) a montré que la T S H augmente la formation du NADPH par le shunt des hexoses monophosphates.

En résumé :

- *Le peroxyde d'Hydrogène est l'agent oxydant.*
- *Le système générateur de $H_2 O_2$ est imparfaitement connu*
- *Rôle probable des nucléotides pyridiniques.*

2) Isolement, structure et propriétés de la Peroxydase

En 1959, Alexander (1) rapporte que des homogénats tissulaires de thyroïdes et de glandes salivaires catalysent l'iodation de la tyrosine lorsque l'on ajoute au milieu un système générateur d' $H_2 O_2$; il conclut à l'existence d'une peroxydase dans l'évolution de la réaction.

L'existence de cette peroxydase thyroïdienne a été confirmée par plusieurs autres groupes en particulier De Groot et Davis en 1962 (28), Klebanoff en 1962 (53) et Hosoya (47).

On avait donc émis l'hypothèse de l'intervention de la peroxydase dans le mécanisme de l'iodation.

Le premier travail permettant de vérifier cette hypothèse est celui de Shaw et Hager (100) :

- Isolant une chloroperoxydase du champignon *Caldoromyces fumago*, ils établissent un schéma d'oxydation de l'iode utilisant un système générateur d' $H_2 O_2$.
- Taurog et Howells en 1966 (113) utilisant cet enzyme peuvent ioder activement la tyrosine ou des protéines contenant de la tyrosine.

On avait donc la preuve qu'une peroxydase pouvait provoquer la réaction d'iodation.

Par la suite, plusieurs groupes de chercheurs vont tenter d'isoler et de purifier cette peroxydase de la thyroïde.

- En 1962 : De Groot et Davis (28) ont essayé de purifier cet enzyme et ils ont montré qu'il pouvait s'agir d'une protéine basique sans groupe porphyrine, le groupe prosthétique serait une flavine.
- La même année, Alexander et Corcoran trouvent une dissociation réversible de la peroxydase en un apoenzyme sensible à la chaleur et un groupe prosthétique qui est probablement une protoporphyrine IX.
- Pour Hosoya et Ui, en 1961, la peroxydase est une hémoprotéine, cinq ans plus tard, Mahoney et Igo démontrent le contraire.
- En 1967, Hosoya et Morrisson (47) démontrent que la nature hémoprotéique est identique à toutes les autres peroxydases vraies; ils affirment ces résultats sur une préparation de très haute pureté, difficilement comparable aux autres peroxydases obtenues par les autres équipes.

On remarque la difficulté d'isolement, celle-ci est due au fait qu'il s'agit d'un enzyme particulière, ce qui oblige à employer des techniques de solubilisation, relativement diastiques et différentes, suivant les auteurs, tout ceci pour aboutir à une purification incomplète de plus, la manière de tester cette peroxydase diverge :

- soit dans la concentration de l'enzyme,
- soit dans la concentration des substrats, ce qui rend impossible les comparaisons, et explique les controverses sur la structure de l'enzyme.

Pour avoir une idée synthétique sur les propriétés physiques de la peroxydase, il faut reprendre les travaux de Taurog et de Pommier :

En 1970, Taurog (113) expose ses derniers travaux sur la peroxydase :

- 1 - Il décrit un procédé de purification à partir de 50 livres de thyroïde de chien, en une dizaine d'étapes et obtient 370 mg de peroxydase avec une pureté de 30 %.

L'activité peroxydasique était testée par l'oxydation de I^- en I^3 .

- 2 - Propriétés moléculaires de cette peroxydase :

- Le poids moléculaire déterminé par filtration sur une colonne de Biogel est de 62000, ce qui confirmait les 64000 trouvés par une autre méthode en 1965 par Coval et Taurog.
- Il trouve un spectre d'absorption caractéristique de l'hème mais non identique à celui de la Peroxydase de Raifort et dont la liaison n'est pas covalente.
- L'analyse en ultracentrifugation montre une constante de sédimentation de 5,7 s qui ne concorde pas avec le poids moléculaire de 62000.
- On sait qu'il existe des hydrates de carbone, leur nature n'a pas été identifiée.
- Le point isoélectrique est de 6.5.

En 1972, J. Pommier (38) avec un autre procédé de purification et de solubilisation arrive aux conclusions suivantes :

- . Il obtient un extrait beaucoup plus actif à partir de thyroïdes de Porc.
- . L'activité est testée en mesurant l'oxydation de I^- en I^3 selon la méthode d'Alexander en 1962 (3), et l'oxydation du gaïacol en tetragaïcol (23)
- . Les propriétés : - par ultrafiltration sur gel de Sephadex G200 le PM est de 103.000
 - le coefficient de sédimentation est de 5,2 s
 - leur préparation contient très peu d'hème, sans pour cela qu'il remette en cause la nature hémoprotéique trouvée par d'autres auteurs.

En 1972, Nagasaka et De Groot (80) apportent une preuve supplémentaire en faveur de la nature hémoprotéique de la peroxydase thyroïdienne car ils trouvent un degré d'absorption pour l'enzyme purifiée, très voisin de celui de l'hémoglobine qui est une hémoprotéine.

De plus, ils pensent que cet enzyme est une polymère qui existe sous l'équilibre suivant :



La large peroxydase aurait un PM de 90000 et la plus petite forme approximativement 17 000.

En résumé :

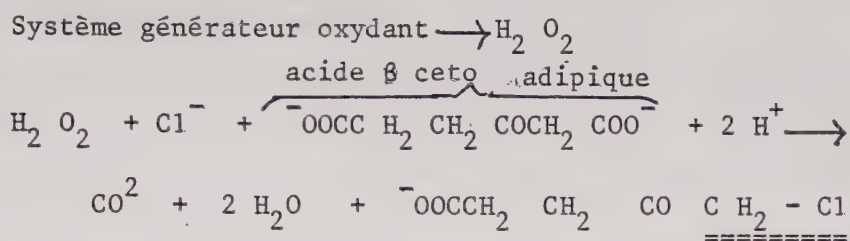
- . La peroxydase thyroïdienne est un enzyme particulière, d'où son isolement difficile.
- . Sa purification est incomplète.
- . De nature hémoprotéique :
 - avec un groupe prosthétique dont la nature est voisine de la Protoporphyrine IX.
- . De poids moléculaire entre 90 000 et 100 000 correspondant à une forme tétramère.

3) Mécanisme d'action de la Peroxydase

a) Analogie d'action avec la Chloroperoxydase (Travaux de Shaw et Hager 100)

En 1961, ces auteurs isolent du champignon *Caldariomyces fumago*, une chloroperoxydase. Cet enzyme joue un rôle fondamental dans la formation d'un hydrocarbure chloré. De plus, ce champignon contient un système glucose oxydase - glucose source d' $H_2 O_2$. Shaw et Hager proposent le schéma suivant pour la réalisation des ponts carbone - chlore (C - Cl) :

$H_2 O_2$ oxyde l'ion chlorure (Cl^-) en un ion Chlorinium (Cl^+) qui est stabilisé par la formation d'un complexe enzyme - Cl^+ , ce complexe transfère alors l'ion chlorinium à la chaîne hydrocarbonée, c'est-à-dire dans ce cas à l'acide β ceto adipique :



Bien que la réaction se déroule à un pH différent, il existe une analogie entre ce schéma et celui que l'on pourrait postuler pour l'iodation catalysée dans la thyroïde par la peroxydase.

D'ailleurs Taurog et Howells en 1966 (113) utilisent cette chloro-peroxydase sous forme cristallisée et constate qu'elle catalyse d'une façon très active l'iodation de la tyrosine ou des protéines contenant des acides aminés tyrosines.

b) Etude sur les autres peroxydases :

Taurog poursuit son étude sur la peroxydase, expérimentant la lacto peroxydase, la myélopéroxydase, la chloro et la peroxydase de raifort.

Il trouve que ces quatre enzymes catalysent l'iodation de la thyroglobuline et il obtient de la thyroxine I 131. Ainsi il contredit les travaux de De Groot qui en 1965 postulait l'existence de deux enzymes : une peroxydation pour l'oxydation et une iodinase pour l'halogénéation.

Enfin, pour Taurog, la peroxydase peut agir aussi bien dans le mécanisme de couplage que pour ioder la thyroglobuline.

c) Les diverses hypothèses :

- Formation d'un complexe enzyme - iodium I^+

En 1966, Morris et Hager (74) étudiant l'action du thiouracil sur l'iodation, en utilisant la chloroperoxydase avait montré que le thiouracil n'agissait qu'en présence d'iode.

Il proposait le schéma suivant :

Formation d'un complexe enzyme - iodium I^+ ,
ce complexe pouvait agir soit comme agent iodant avec les groupements tyrosyls, soit comme oxydant avec le thiouracil

Ce dernier inhiberait donc l'iodation par compétition avec les groupements tyrosyls pour le complexe $ENZ - I^+$

- Formation d'un sulfényl - iodide

En 1967, Maloof et Soodak (66) proposaient un schéma semblable, basé sur l'oxydation du thiourée par la peroxydase seulement en présence d'iode, il y aurait donc formation préalable d'un agent iodant actif à partir d' $H_2 O_2$, I_2 et peroxydase, en l'occurrence sulfényl - iodide.

- Formation de radicaux libres :

Le mécanisme de la formation d'un radical libre avait été suggéré par Klebanoff, Yip et Kessler en 1962 (53).

Yip et Hadley (125) le prouvent en 1966 en utilisant le sulfite comme indicateur de la formation d'un radical libre.

Morrisson (75) étudiant l'action de la lacto peroxydase, enzyme cristallisée, confirme le rôle des radicaux libres tyrosyls.

En 1969, Nunez et Pommier (87) observent que la peroxydase de raifort forme un complexe enzyme substrat avec I^- et la thyroglobuline. La thyroglobuline en excès inhibe l'oxydation du gaïacol par la peroxydase, un excès d'iodure ou de thyroglobuline inhibe la formation de iodotyrosyl dans la thyroglobuline.

Les auteurs concluent que l'enzyme possède deux sites oxydants et forme un complexe avec les radicaux libres de l'iode et de l'accepteur.

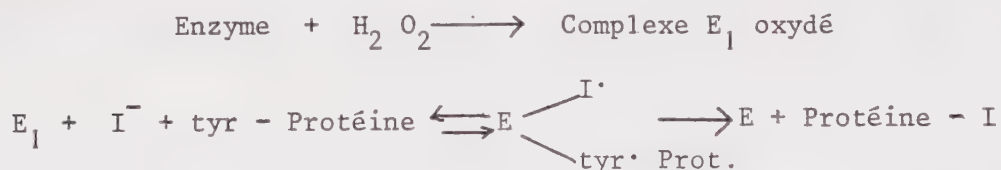
Pour De Groot :

L'enzyme est oxydé avec perte de deux électrons par $H_2 O_2$; il donne un complexe I; ce complexe I agit avec l'iodure et donne un radical libre d'iode et un complexe II. Le complexe II peut réagir soit avec un autre iode, soit avec la tyroxine et donner un radical libre tyrosyl. Les deux radicaux libres d'iode et de tyrosyl s'unissent pour former une iodotyrosine, et l'enzyme retourne à son état non oxydé.

Ce mécanisme permet une hypothèse sur l'inhibition de l'iodation par un excès d'iode, le complexe II réagit préférentiellement avec l'iodure pour former un deuxième radical libre et se condense pour former I_2 .

Pour Nunez et Pommier (93) :

La peroxydase a deux sites accepteurs : ils proposent le schéma suivant :



Ils n'excluent pas l'hypothèse que le complexe E_1 oxydé enlève deux électrons à I^- et donne I^+ qui se lie alors à la thyroglobuline.

En résumé :

- La peroxydase catalyse l'oxydation de l'iode et sa fixation sur les protéines.
- L'intermédiaire iodé actif est très probablement un radical libre, ce n'est pas I_2 .

- Il y a probablement formation d'un radical tyrosyl libre.
- Pour Nunez et Pommier : la peroxydase aurait deux sites accepteurs non spécifiques pour l'iode et le radical tyrosyl libre.

4) Site d'iodation dans la thyroïde :

La localisation cellulaire prête encore à discussion, et les résultats varient suivant les procédés d'explorations.

A - Les premières données furent celles des :

Autoradiographies : ce procédé permet le marquage avec l'iode radioactif de la glande thyroïde, in vivo, à de courts intervalles de temps; cette méthode paraît être l'approche la plus physiologique pour étudier le site d'iodation à l'intérieur du follicule thyroïdien.

En 1955, Nadler et Leblond (78), Wollman et Wodinsky (123) suggèrent le site intraluminal de l'iodation de la thyroglobuline.

Stein et Gross (109) travaillant, en microscopie électronique, confirment que l'iodation n'est pas intracellulaire, mais à la surface des microvillosités.

Tice et Wollman (115) en 1970, utilisent la 3,3' diamino-benzidine sur laquelle ils font agir une source de peroxyde d'hydrogène. Ils trouvent d'une part une activité peroxydasique au voisinage du pôle apical de la cellule épithéliale, et d'autre part, ils confirment que la peroxydase thyroïdienne est intimement liée aux membranes.

B - Les études sur les homogénats thyroïdiens :

sont critiquables car pendant les procédés d'homogénéisation, il y a une dispersion des enzymes.

En particulier, l'activité habituellement observée sur les fractions mitochondriales et microsomiales, résulte d'une contamination par des fragments de membrane apicale de taille diverse durant les procédés d'homogénéisation.

Les travaux de Taurog (113) et de Lissitky (60) ne confirment pas la notion habituelle de localisation microsomiale de l'enzyme.

Donc jusqu'ici les méthodes cytochimiques ou biochimiques ne permettent pas de conclure sur la distribution réelle de l'activité peroxydasique in vivo.

5) Système régulateur de l'iodation :

Les réactions d'iodation sont conditionnées par une stimulation de

T S H.

La TSH active l'incorporation de l'iode et son organification, mais ses deux actions sont indépendantes, car la formation de l'iode organique se poursuit sous TSH même si l'on bloque le mécanisme de concentration par du perchlorate.

La TSH stimule aussi très rapidement l'incorporation des acides aminés dans la nouvelle protéine synthétisée. Mais la stimulation de l'iodation de la thyroglobuline n'est pas simplement secondaire à une augmentation de production de la T g b, ou de l'accepteur d'iode, car si la synthèse protéique est bloquée par la puromycine ou le cycloheximide, la stimulation de l'iodation par TSH existe encore.

On sait que l'iodation met en jeu le mécanisme peroxidase - $H_2 O_2$.

L'action de TSH ne semble pas requérir l'élaboration de nouvel enzyme mais prolonge la production des enzymes existants.

De Groot et Dunn en 1966 ont montré que TSH en 24 heures augmente l'activité de la TPNH Cytochrome C Reductase et celle de la Glucose - 6 - phosphate deshydrogenase.

Il est raisonnable de penser que TSH stimule l'activité iodante soit en activant la peroxydase, soit en augmentant la production d' $H_2 O_2$.

D'autres composés sont stimulants : tels que le dibutyryl - 3', 5' AMP cyclique, le fluorure de sodium et la postaglandine E.

Plan du Chapitre IV

ETUDE des CAS PERSONNELS

IV₁ MOYENS d'ETUDE :

A - Paracliniques = les différents dosages

B - Biochimiques

IV₂ EXPOSE des OBSERVATIONS

IV₃ RESULTATS de l'ETUDE IN VITRO

ETUDE DES CAS PERSONNELS

IV₁ - MOYENS d'ETUDE :

A - PARACLINIQUES :

- . P B I : méthode : Technique automatique par minéralisation (laboratoire de pharmacie du Pr Mallein).
taux normal 4,2 à 8,4 μg pour 100 ml.
- . Thyroxinémie (laboratoire de la Clinique Endocrinologique Pr Guinet)
méthode : Test au tétrasorb : dosage par liaison compétitive à une protéine dérivée de la méthode de Murphy et Patter.
taux normal : 5,4 à 13 $\mu\text{g}/100$ ml
- . Test T³ (laboratoire de la Clinique Endocrinologique Pr Guinet)
méthode : Test au Triosorb (Laboratoire Ablott)
taux normal : 30 $\pm$ 3%
- . Triodothyronine = (Laboratoire de la Clinique Endocrinologique Pr Guinet)
méthode radioimmunologique (Laboratoire Lepetit)
taux normal : 130 $\pm$ 30 μg pour 100 ml
- . T.S.H. sérique (Laboratoire du Pr Bizollon)
méthode : dosage par radio immunologie à double anticorps de I. Garoux.
taux normal : 0 à 6 μ U/ml.
- . Test T.R.H. : après injection intraveineuse de 200 μg de T.R.H.
Normalement le taux plasmatique de T.S.H. s'élève entre 8,5 et 27 μ U/ml à 30 minutes.
- . Test de décharge au perchlorate de potassium :
voir technique au chapitre II
- . Mesure de la captation absolue de l'iode : Laboratoire de la clinique endocrinologique Pr Guinet
selon la technique de Koutras (55)
Iode inorganique plasmatique : taux normal 0,17 $\pm$ 0,07 $\mu\text{g}/100$ ml
Clairance thyroïdienne de l'iode : taux normal : 24 $\pm$ 9 ml/mn
Captation absolue de l'iode : taux normal 2,4 $\pm$ 1.3 $\mu\text{g}/\text{heure}$.

- . Recherche des auto-anticorps antithyroïdiens par immunofluorescence indirecte : (Laboratoire d'Hygiène Pr Ag. Monier)

- anticorps anti microsomal
- anticorps anti thyroglobuline.

B - MOYENS BIOCHIMIQUES : (J.POMMIER, Laboratoire INSERM
Pr J. NUNEZ Bicêtre)

1 - Détermination de l'activité enzymatique peroxydasique :

Elle a été effectuée en mesurant :

- a) A 353 mμ 1'oxydation de I^- en I_3 dans les conditions suivantes : (3)
- . 0.2 ml de IK 10^{-2} M,
 - . x ml d'enzyme,
 - . 0,1 ml de système générateur de $H_2 O_2$ contenant 5 μg de glucose oxydase et 50 μl de Glucose $1,2 \times 10^{-1}$ M
 - . tampon phosphate 0,05 M pH 7,4

La quantité d' $H_2 O_2$ présente doit être saturante sans être inhibitrice.

Une unité d'activité correspond à la quantité d'enzyme (en mg de protéine) nécessaire pour produire une augmentation d'absorption d'une unité/minute. Les cinétiques de formation de I_3 obtenues sont parfaitement linéaires jusqu'à deux minutes.

- b) A 470 mμ - 1'oxydation du gaïacol en tétragaïacol dans les conditions d'essai suivants : (23)
- . 0,3 ml de gaïacol
 - . x ml d'enzyme
 - . 0,1 ml de système générateur d' $H_2 O_2$ contenant 7,5 μg de Glucose oxydase et 50 μl de glucose $0,9 \times 10^{-1}$ M
 - . Tampon phosphate 0,05 M pH 7,4

La concentration un système générateur d' $H_2 O_2$ n'est ni inhibitrice, ni limitante.

Les unités d'activité en gaïacol sont définies comme les unités iodure les cinétiques sont également parfaitement linéaires jusqu'à deux minutes.

Le gaïacol a une structure phénolique et se rapproche donc du radical Tyrosyl.

c) Iodation de la thyroglobuline.

La réaction est étudiée en présence de la thyroglobuline du goître non iodée et des préparations enzymatiques solubilisées de chien et du goître.

Le milieu d'incubation contient l'enzyme purifié, le système glucose-glucose - oxydase et la thyroglobuline - plus l'iodure marqué par 125 I

La quantité incorporée dans les divers substrats est mesurée par chromatographie sur papier selon une technique décrite par Nunez J. et Pommier en 1969 (87).

2 - Solubilisation et purification de la peroxydase thyroïdienne

a) Solubilisation de la peroxydase :

La méthode de solubilisation est celle de J. Pommier décrite en 1972 (92).

On en donne les principales étapes.

Les glandes fraîches de mouton ou de chien ou du goître à étudier sont homogénéisées dans un tampon tris - H Cl 0,05M pH 7,2 contenant de l'iodure de potassium.

Le matériel particulaire sédimente, il est resuspendu dans un tampon contenant de la trypsine. On centrifuge et l'on fait subir une deuxième trypsination. Après centrifugation et lavages, le culot particulaire débarrassé de la Trypsine contient la presque totalité de l'activité peroxydasique.

L'étape suivante est le traitement du culot par la digitonine.

Le surnageant obtenu contient l'activité peroxydasique et il est précipité par le sulfate d'ammonium.

Le précipité est redissous dans un tampon tris-H Cl et de l'iodure de potassium. On peut alors mesurer l'activité peroxydasique.

b) Purification :

On utilise une colonne de DEAE - cellulose équilibrée avec le tampon Tris - H Cl pH 7,2, iodure de potassium 10^{-3} M.

La fraction enzymatique brute est dialysée pour éliminer le sulfate d'ammonium, puis fixée sur la colonne de DEAE - cellulose.

L'élution par un gradient linéaire de pH permet d'éliminer une importante quantité de protéines inactives.

L'activité peroxydasique est alors éluée par un gradient linéaire de Na Cl.

Cette méthode de solubilisation permet d'extraire 80 à 90 % de l'activité totale contenue dans le matériel particulaire. La double trypsination ne solubilise qu'une très faible fraction de l'enzyme (0 à 10 %).

L'activité spécifique de l'enzyme solubilisé par traitement à la digitonine du culot résiduel de trypsinisation est supérieure à celle obtenue lorsque la peroxydase est extraite par la digitonine seule ou la trypsine seule.

La purification sur colonne de DEAE - cellulose de l'extrait digitonique brut permet d'obtenir un pic d'activité assez nettement séparé de la masse des protéines étrangères.

On obtient ainsi des préparations enzymatiques de haute activité spécifique de manière très reproductible, 20 fois supérieur à l'extrait digi-tonique.

c) Un deuxième type de préparation enzymatique est obtenu par traitement direct par la digitonine du matériel particulaire sans traitement préalable par la trypsine.

L'activité enzymatique éluée avec le volume d'exclusion de la colonne est encore liée à un matériel lourd qui sédimente en ultracentrifugation. Pour cette raison, la préparation enzymatique est définie comme pseudo-solubilisée.

d) Préparation et analyse de la thyroglobuline du goître

- 2 procédés sont utilisés (87) :

α) Extraction saline des tranches de thyroïde, puis filtration de la mixture sur une gaze et centrifugation. Le surnageant est analysé par filtration sur gel de Sepharase 4 Bet centrifugation analytique.

β) Homogénéisation de la thyroïde dans un tampon phosphate puis centrifugation à 105,000g pendant 13 heures.

Le surnageant est analysé par ultracentrifugation en gradient de sucrose.

- Enfin, mesure du contenu iodé de la thyroglobuline purifiée de goître par R. Lachiver et H. Bornet.

IV₂ OBSERVATIONS :

Certaines de ces observations ont fait l'objet de publications antérieures : l'observation n° 1 (95), l'observation n° 2 et n° 3 (94), les observations n° 4 et n° 5 sont non publiées.

OBSERVATION N° 1

Madame CHO... Christiane (Obs. n° F 16176)

Résumé :

Femme de 25 ans, en euthyroïdie clinique, en hypothyroïdie biologique, un gros goître, avec fixation conservée en plateau et décharge supérieure à 10 % sous perchlorate.

Madame CHO... Christiane, âgée de 25 ans, originaire et vivant en Haute-Loire est admise le 7.8.72, à la Clinique Endocrinologique pour un goître volumineux.

Parmi les antécédents familiaux, on retrouve la notion d'un goître chez sa mère et sa cousine germaine. Elle est mère de deux enfants normaux, une fille de 6 ans et une fille de 3 ans.

Elle présente un goître volumineux, connu depuis l'enfance ayant grossi il y a trois ans; il est diffus, de consistance ferme non vasculaire, responsable d'un refoulement trachéal à gauche avec compression et gêne inspiratoire. Le goître a augmenté après administration d'iode et de méthylthiouracil. 4 ans auparavant. Elle ne reçoit plus aucun traitement depuis 3 ans.

Au moment de l'admission à l'hôpital, elle était cliniquement en euthyroïdie - Taille 153cm, poids 64,3 Kg.

Bilan biologique :

- Cholestérolémie 1,50 g/l - P B I : 3,6 µg % - Test T³ : 26,6%
dosage de T₄ (Tétraborb) : 4,2 µg %.
- L'iodurie mesurée plusieurs fois, comprise entre 16 et 20 µg/24h.
L'iode inorganique plasmatique 0,025 γ pour 100 ml
Clairance thyroïdienne en iode : 888,8 ml/min
Captation absolue : 13,3 γ par heure.
- Fixation thyroïdienne de l'iode radioactif (¹³² I) :
deuxième heure : 50 %, quatrième heure : 56 %, sixième heure : 58 %.
- Administration per os de 400 mg de Perchlorate de potassium une heure après une seconde dose traceuse d'¹³² I : décharge de 33 % de la radioactivité en 30 minutes.
- Cartographie en I¹²⁵; corps thyroïde imprégné de façon homogène.
- Recherche des autoanticorps antithyroïdiens par immunofluorescence indirecte :

anticorps anti - microsomal : négative
 anticorps anti - thyroglobuline : négative

- Audiogramme normal.

Le 3 Octobre 1972 : thyroïdectomie sub-totale (Service Pr Maillet)

Anatomo - pathologie : Dr Patricot (Service du Pr Vauzelle).

- Macroscopie : 500 grammes, goître colloïde avec plusieurs nodules et aires fibreuses et hémorragiques.
- Microscopique : vésicules de taille variable, volontiers volumineuses, renfermant une colloïde abondante. Les vésicules sont bordées d'un épithélium cubique bas non sécrétant. Pas de suspicion de malignité.

OBSERVATION N° 2

Madame SIM... Yvette (Obs. F. 16710)

Résumé :

Femme de 26 ans, en euthyroïdie clinique et biologique présentant un goître de 190 grammes avec fixation conservée en plateau et décharge de 60 % sous perchlorate.

Madame SIM... Yvette, âgée de 26 ans, originaire et habitant la Haute-Loire, est admise le 10.1.73 à la Clinique Endocrinologique, pour un goître volumineux.

Antécédents familiaux : aucune notion de terrain goîtreux chez les ascendants. Elle est mère d'une fille de 3 mois normale. Une soeur décédée à l'âge de 22 ans sans goître.

Le goître est volumineux, multibosselé, discrètement plongeant, avec un nodule basolobaire gauche, connu depuis l'âge de 15 ans, ayant récemment augmenté de volume à l'occasion de la grossesse.

Cliniquement, elle est en euthyroïdie. Un mois avant l'hospitalisation, elle suit un traitement par méthylthiouracil pendant 20 jours en Décembre 1972.

Un premier bilan biologique pratiqué en Février 1973, avec fixation en plateau à 50% et décharge de 30% sous perchlorate : ces tests ne pouvant être interprétés sans arrière pensée, on reconvoque la malade trois mois plus tard.

Bilan biologique : Mai 1973.

Cholestérolémie : 2,55 g/l - Réflexogramme : 310 ms -

PBI : 3,6 µg% - dosage de T⁴ (Tétrisorb) : 3,6 µg% -

Test T³ (Triisorb) : 25,5% - dosage de Triiodothyronine : 220 µg%.

Dosage de T S H de base :

Radioimmunologique : 4 et 8 μ U/ml

Test à la T R H

Témoin : < 2 μ U/ml, 10' : 4 μ U/ml, 20' : 7 μ U/ml,

30' : 6 μ U/ml, 45' : 3 μ U/ml, 90' : inf. à 2 μ U/ml.

- Iodurie : 61,1 μ g/24h, Iode inorganique plasmatique = 0,059 γ /100ml, Clairance thyroïdienne de l'iode : 42,7 ml/mm, captation absolue : 1,5 γ /heure.
- Fixation de l'iode radioactif (132 I) le 7 Mai 1973 :
deuxième heure : 32 %; sixième heure : 34 %.
- Administration de 400 mg de Perchlorate de potassium une heure après une seconde dose traceuse d'iode radioactif (132 I) :
décharge de 60 % à la vingtième minute.
- Cartographie en 125 I : corps thyroïde imprégné de façon homogène.
- Recherche des autoanticorps antithyroïdiens par immunofluorescence indirecte :
 - . anticorps microsomal : négative
 - . anticorps antithyroglobuline : négative.
- Audiogramme normal :
le 22 Mai 1973 : Thyroïdectomie sub. totale (Service Pr Soustelle)
Anatomo-pathologie : Dr N. Dutrieux (service Pr J. Feroldi).

Les prélèvements effectués sur le lobe droit et sur le lobe gauche sont identiques :

On observe deux zones différentes : la première située au contact de la capsule thyroïdienne comporte des vésicules nombreuses et d'assez petite taille, à revêtement souvent aplati limitant une colloïde hyperoxyphile. En dehors de cette zone et séparée par une condensation conjonctive, on observe un parenchyme thyroïdien tout à fait différent constitué de cavités souvent sinueuses ou d'éléments trabéculaires limités par un revêtement cubique ou cylindrique, généralement basophile et comportant un noyau assez volumineux et arrondi dépourvu d'anomalie et de mitose.

Ces cavités sont centrées par une lumière vide, dépourvue de colloïde. Ces éléments tassés les uns contre les autres en périphérie, sont rapidement dissociés au sein d'un tissu interstitiel extrêmement abondant, oedémateux ou scléro-hyalin, parsemé de nombreux capillaires dilatés ou de vaisseaux à paroi épaisse et modifiée.

Il existe en outre des plages hémorragiques récentes infiltrées de quelques polynucléaires.

Il n'existe pas de signe de malignité sur ces fragments.

OBSERVATION N° 3

Monsieur RAF... Daniel (Obs. H 9067)

Résumé :

Jeune homme de 18 ans, traité depuis l'âge de 6 mois pour un myxoedème, en hypothyroïdie biologique 2 mois après l'arrêt de la thyroxine, présentant un gros goître avec décharge totale sous perchlorate.

Monsieur RAF... Daniel, âgé de 18 ans, originaire de l'Isère, est admis à la Clinique Endocrinologique, pour un goître en décembre 1973, le 3.12.1973.

Parmi les antécédents familiaux, on ne retrouve aucune notion de terrain goîtreux chez les ascendants.

L'histoire clinique débute à l'âge de 6 mois par la découverte d'un myxoédème, traité par deux gouttes de thyroxine jusqu'à l'âge de un an, arrêt du traitement de 1 an à 2 ans.

A l'âge de 25 mois, en Septembre 1957, il est hospitalisé dans le service du Professeur Jeune à l'hôpital Debrousse, le diagnostic d'hypothyroïdie périphérique est confirmé sur des arguments cliniques et biologiques.

Cholestérolémie : 3,30 g/l, PBI : 2,2 µg%, épreuve de fixation à l'iode radioactif ^{131}I : sixième heure : 14%, vingt quatrième heure : 3%.

Test de Quérigo négatif sur P B I, cartographie non réalisée pas de goître palpable.

De 1957 à 1964 : Traitement substitutif sous la surveillance du service du Pr JEUNE.

De 1964 à 1973 : Poursuite du traitement à Grenoble.

Octobre 1973 : Arrêt du traitement.

A l'entrée dans le service : aucuns signes évidents d'hypothyroïdie, .. pas de retard staturo-pondéral; taille : 172cm, poids : 56,400 Kg, puberté à 15 ans. Gros retard psychique avec Q.I. chiffré à 62 en 1970.

Bilan biologique :

- Cholestérolémie : 3,15 g/l - réflexogramme : 320 ms - P B I µg% -
dosage de T^4 Tetrasorb : 2,5 µg% - Triosorb : 21,6% -
dosage de la triiodothyronine : 85 ug%

Ioduries : 58,8; 62; 59,4 µg/24 h

Iode inorganique plasmatique : 0,44 γ %

Clearance thyroïdienne iodé : 28,9 ml/mm

Captation absolue : 7,62 γ /heure

- Dosage de T S H de base

radioimmunologique : 165 μ U/ml

Test à la T R H :

T S H : 237 μ U/ml à 30'

- Fixation de l'iode radioactif :

1e 5 Décembre 1973 en ^{131}I :

1ère heure : 17% - 2h30 : 26% - 6ème heure : 19% -

24ème heure : 7% - 5ème jour : 0 %.

1e 10 Décembre 1973 en ^{132}I .

2ème heure : 18% - 4ème heure : 15% - 6ème heure : 14%.

- Administration de 400 mg de Perchlorate de Potassium per os une heure après l'injection d'une seconde dose traceuse d'iode radioactif ^{132}I .

Décharge de 80% 30 minutes après, 90% 45 minutes après.

- Cartographie : corps thyroïde homogène.

- Recherche des autoanticorps antithyroïdiens par immunofluorescence indirecte :

anticorps microsomal : négative

anticorps antithyroglobuline : négative

- Audiogramme normal.

- Lobectomie totale droite par le Docteur Sarrazin (Grenoble).

- Anatomo - pathologie :

Goître colloïde sans nodules et zones fibreuses ou hémorragiques.

Pas d'étude en microscopie.

OBSERVATION N° 4

Monsieur NAV... Francisco (Obs. H.9607)

Résumé :

Jeune homme de 17 ans, en euthyroïdie clinique, hypothyroïdie biologique, gros goître à fixation conservée haute et en plateau, déchargeant de 20% sous perchlorate.

Monsieur NAV... Francisco, âgé de 17 ans, d'origine espagnole, est admis en décembre 1974, à la clinique Endocrinologique, pour un goître.

Parmi les antécédents : une soeur avec goître (Obs. n° 5), une autre soeur de 24 ans et un frère de 18 ans ne présentant pas de goître. Les parents sont cousins germains.

Il présente un goître volumineux, diffus, élastique, de surface lisse avec gêne à la déglutition et pincement trachéal. Bon développement staturo-pondéral : 173cm; 54,900kg - Pas de retard psychique, puberté normale, pas de signes cliniques d'hypothyroïdie.

Bilan biologique :

- Cholestérolémie : 1,75 g/litre - Réflexogramme : 280 ms - PBI : 2,8 µg% - dosage de T_4 (Tetrasorb) : 3 µg% - Test T_3 (Triosorb) : 27,3% - dosage de Triiodothyronine : 150 ug %.

Dosage de T S H de base :

radio immunologique : 77,5 µU/ml

test à la T.R.H. :

10' : 195 µU/ml - 20' : 224 µU/ml - 30' : 223 µU/ml

Ioduries : 73 µg/24h. - 111,5 µg/24h. - 117 µg/24h.

- Fixation de l'iode radioactif :

en ^{132}I : première heure : 49% - deuxième heure : 67%
sixième heure : 71% - vingt quatrième heure : 75%

en ^{131}I : deuxième heure 55% - quatrième heure : 60%
sixième heure : 61%.

- Administration de 400 mg de Perchlorate de Potassium une heure après une seconde dose traceuse d'iode ^{132}I :

Décharge de 20% à la deuxième heure.

- Cartographie : corps thyroïde homogène.

- Recherche des auto-anticorps antithyroïdiens par immunofluorescence indirecte :

anticorps antimicrosomial négative

anticorps antithyroglobuline négative.

- Test à la D.I.T. marqué : négatif.

Le 4 Mars 1975 : Lobectomie totale droite, sub totale gauche (Service du Pr Soustelle)

Résultat anatomo-pathologique : (N. Dutrieux laboratoire Pr Feroldi).

Microscopie : on retrouve les mêmes aspects dans les lobes droit et gauche, en périphérie comme au centre.

Tous les fragments montrent un tissu adénomateux colloïde formé de vésicules de très grandes tailles revêtues d'un épithélioma cubique bas ou même endothéliiforme. En certains points apparaissent de petits reliquats signant un processus hyperfonctionnel antérieur avec quelques cellules cylindriques hautes. Il n'y a aucune image histologique suspecte.

OBSERVATION N° 5

Melle NAV... Antonia (Obs. F. 20932)

Résumé :

Jeune fille de 12 ans, en euthyroïdie clinique, en hypothyroïdie biologique, présentant un goître avec fixation conservée haute et en plateau, déchargeant de 30% sous perchlorate.

Melle NAV... Antonia, âgée de 12 ans, d'origine espagnole, est admise en Octobre 1975 à la Clinique Endocrinologique, pour un goître.

Elle est née et a vécu 4 ans en Espagne, son frère présente un goître et a fait l'objet de l'observation n° 4. Leurs parents sont cousins germains. Un frère de 18 ans et une soeur de 24 ans ne présentant pas de goître.

Elle présente un goître diffus, volumineux, ferme, découvert il y a 10 mois.

Cliniquement, bon développement staturo-pondéral : Taille : 153cm, poids : 42 Kg (+ 1 DS), pas de retard psychique, non encore réglée, pas de signes d'hypothyroïdie.

Bilan biologique:

Cholestérolémie : 1,80 g/l - Réflexogramme : 270 ms - PBI : 1,5 µg% - dosage de T⁴ (Tétrisorb) : 1,5 µg% - Test T₃ (Triisorb) : 24,9% - dosage de la triiodothyronine : 275 ug%.

Dosage de T S H de base :

radioimmunologique : 35 µU/ml

Test T R H : témoin 55 µU/ml, 10' : > 120 µU/ml, 45' : > 120 µU/ml, 90' : 110 µU/ml.

- Ioduries : 69,3 µg/24h - 60,2 µg/24h - 104 µg/24h

Iode inorganique plasmatique : 0,48γ/100 ml

Clairance thyroïdienne de l'iode : 161,4 ml/mn

Captation absolue : 46,48 γ/mn

- Fixation de l'iode radioactif :

en ¹³¹I le 21 Octobre 1975

première heure : 42 % - 2h30 : 63% - sixième heure : 70% -
vingt quatrième heure : 71%.

en ¹³²I le 30 Octobre 1975

10' : 11% - 20' : 29% - 30' : 38% - deuxième heure : 72% -
quatrième heure : 66% - sixième heure = 75%.

- Administration de 400 mg de Perchlorate de potassium, une heure après l'absorption d'une dose traceuse d'iode radioactif ¹³²I : Décharge de 30% à la deuxième heure.
- Cartographie : corps thyroïde homogène.
- Recherche des anticorps antithyroïdiens par immunofluorescence indirecte
 - anticorps antimicrosomial : négative
 - anticorps antithyroglobuline : négative.
- Test à la D.I.T. marqué : négatif.

Le 25 Novembre 1975 : Lobectomie totale gauche, sub.totale droite -

Anatomo pathologie : (N.Dutrieux : laboratoire du Pr Feroldi).

Microscopie :

Le fragment examiné montre des vésicules thyroïdiennes généralement de grande taille, revêtues d'un épithélium cubique ou aplati à cytoplasme basophile et à noyaux arrondis et réguliers. La colloïde est très abondante, hyperoxyphile et parsemée de vacuoles de résorption assez nombreuses. Le tissu interstiel est légèrement oedémateux.

Lobe gauche (partie centrale) : le fragment montre un aspect tout à fait comparable de goître colloïde à grandes vésicules, avec des signes d'activité fonctionnelle très modérée, et un stroma oedémateux.

Lobe droit (partie périphérique) : goître à moyenne et à grande vésicules à revêtement cubique ou aplati limitant là encore une très abondante colloïde.

Lobe droit (partie centrale) aspect tout à fait comparable.

Conclusion : Sur tous ces fragments, on observe un aspect identique de goître diffus colloïde modérément fonctionnel et sans particularité notable.

	Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n° 3	Cas n° 4	Cas n° 5
AGE (année)	25	26	18	17	12
Poids du goître	500g	190g	50g	-	240g
Cholesterol	1,50 g/l	2,20 g/l	3,15 g/l	1,75 g/l	1,80 g/l
Reflexogramme	-	280 ms	320 ms	280 ms	270 ms
P B I	3,6 µg%	3,4 µg%	1 µg%	2,8 µg%	1,5 µg%
Tetrasorb	4,2 µg%	5,8 µg%	2,5 µg%	3 µg%	1,5 µg%
Triosorb	26,6 %	24,4 %	21,6 %	27,3 %	24,9 %
Triiodothyronine	-	220 ng%	85 ng%	150 ng%	275 ng%
T S H	N	4 et 8µU/ml	165µU/ml	77,5µU/ml	35µU/ml
Test T R H	-	7µU/ml à 20'	237µU/ml à 30'	233µU/ml à 30'	120µU/ml à 45'
Captation ¹³² I					
2ème heure	50%	32%	18%	55%	72%
4ème heure	56%	34%	15%	60%	66%
6ème heure	58%	-	14%	61%	75%
Perchlorate	45 % en 10'	60 % en 20'	80 % en 30'	20% en 2 heures	40% en 2 heures
Ioduries	16 à 20µg/24h	137 à 166µg/24h	58 à 62µg/24h	73 à 117µg/24h	60 à 104µg/24h
Iode morganique plasmaticque	0,025γ %	0,059γ %	0,44γ %	-	0,48γ %
Clairance Thyroïdienne	888,8ml/mn	42,7ml/mn	28,9ml/mn	-	161,4ml/mn
Captation absolue	13,3 γ/h	1,5γ /h	7,62γ /h	-	46,48γ /h
Anticorps	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Audiogramme	Normal	Normal	-	-	-
Selle turcique	-	-	Normale	-	-
Test D.I.T.	-	-	-	Normal	Normal

IV₃ RESULTATS de l'ETUDE IN VITRO

1-CAS n° 1 (Mme CHO... Christiane) (95)

A - Propriétés moléculaires de la Peroxydase du goître :

Elles sont comparées avec celles établies sur l'enzyme de chien.

- . Le profil d'élution lorsque l'extrait cru est analysé par chromatographie sur colonne de D E A E-cellulose est semblable à celui obtenu avec la peroxydase de chien.
- . Le coefficient de sédimentation de l'enzyme du goître est de 5,5 S, pour l'enzyme de chien il est de 5,2 S.
- . Le poids moléculaire, estimé sur Sephadex G.200 est de 97000 pour l'enzyme du goître, alors qu'il est de 103.000 pour l'enzyme de comparaison.

Conclusion :

L'analyse chimique de l'enzyme du goître montre que ses propriétés moléculaires ne diffèrent pas de l'enzyme témoin normal.

B - Résultats des tests in vitro :

a) Oxydation de l'iode et oxydation du Gaïacol :

Dans les conditions décrites plus haut, en utilisant une même activité enzymatique pour les préparations de chien et du goître, le K_m définissant l'activité enzymatique est presque identique pour l'enzyme du goître et l'enzyme de chien lorsque l'on teste cette activité dans les systèmes oxydation de l'iodure en I_3^- et oxydation du gaïacol en tétra-gaïacol.

b) Formation des protéines iodées et des iodoamino-acides :

Dans cette expérience, on fait incorporer de l'iode en présence de la peroxydase de chien et du goître sur une thyroglobuline pauvrement iodée (0,02 à 0,04 %).

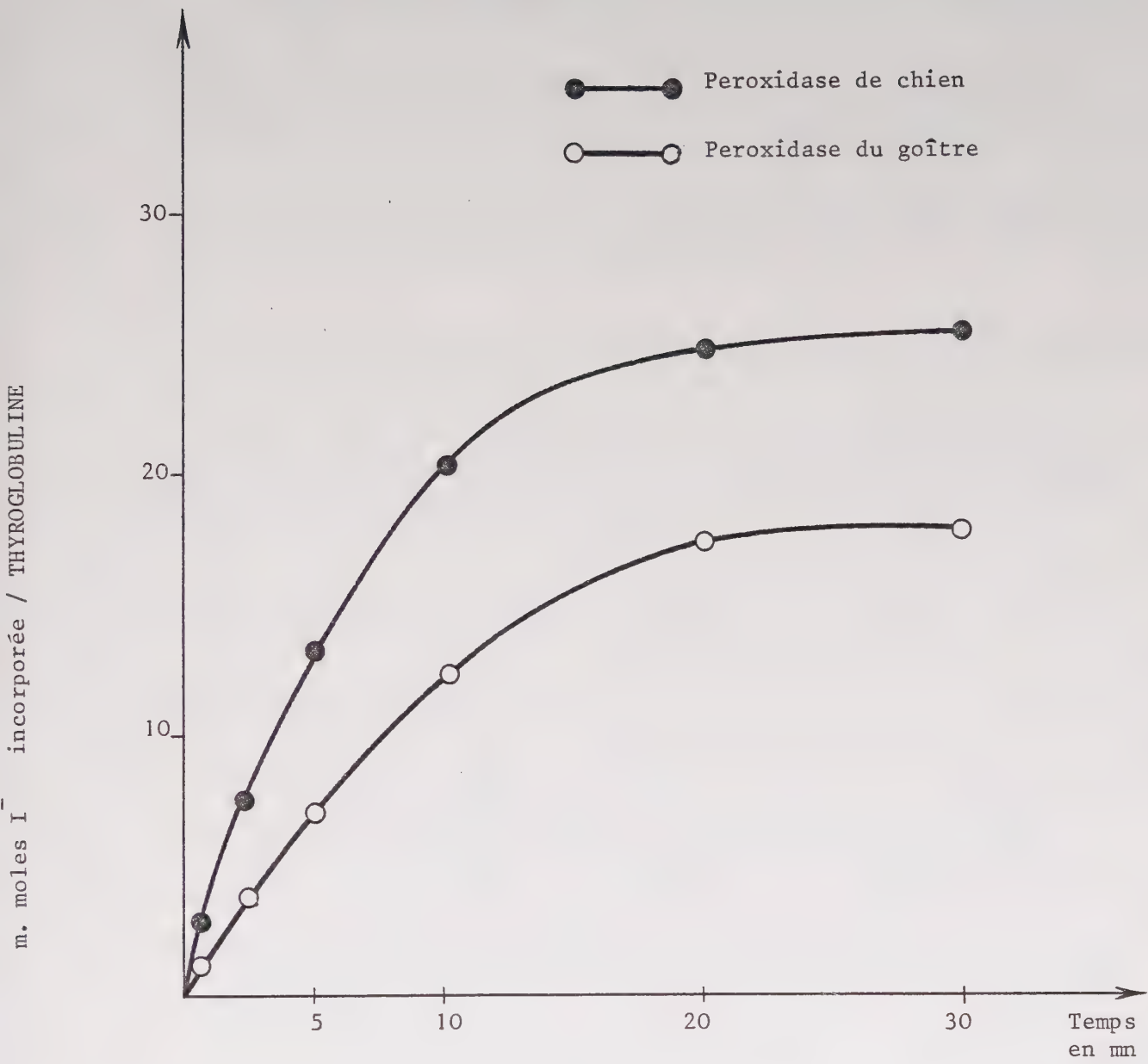
On utilise une quantité identique d'enzymes, en prenant comme standard le nombre d'unités d'activité permettant la réaction iodure $\rightarrow$ iode, le k_m étant presque le même.

On observe :

1) Sur la figure IV₁ :

La peroxydase du goître est 30% moins active que la peroxydase de chien à tous les temps de la réaction. De plus, l'incorporation de l'iode atteint un plateau après 10 minutes d'incubation pour les deux enzymes.

F I G U R E IV / 1



Iodation de la THYROGLOBULINE
soit par l'enzyme de chien,
soit par l'enzyme du goître.

2) L'analyse du contenu en thyroxine en prenant des aliquots de thyroglobuline iodée à différents temps, 5, 10, 20 et 30 minutes permet de constater :

- Sur la figure IV₂ : que la thyroxine n'apparaît que lorsque la réaction d'iodation atteint un plateau et que la peroxydase du goître forme trois fois moins de thyroxine que celle du chien.

3) L'analyse du contenu en diiodotyrosine (D.I.T.), mono-iodotyrosine (M.I.T.) et le rapport M.I.T./D.I.T., de la même thyroglobuline iodée par l'enzyme du goître et celle du chien permet de constater :

- Sur la figure IV₃ : que la différence dans l'iodation concerne principalement le nombre de résidus M.I.T. formés et que le même nombre de D.I.T. est obtenu avec les deux enzymes.

c) Etude de l'iodation de la thyroglobuline à partir d'une préparation pseudo-solubilisée (cf méthode biochimique) :

L'activité enzymatique du goître donne des valeurs d'iodation beaucoup plus basses que celles obtenues avec les enzymes de chien ou de mouton ou même l'enzyme solubilisé : 7,05 nmoles d'I⁻ avec la peroxydase de chien pour 1,7 avec celle du goître.

En résumé, nous déduisons des tests IN VITRO que :

L'enzyme du goître comparé à l'enzyme du chien a :

- les mêmes propriétés moléculaires
- une activité oxydative de l'iode et du gaïacol identique
- une activité iodante de la thyroglobuline réduite de 30%
- une possibilité de former de la thyroxine réduite de 60 à 80%
- Enfin : l'activité d'iodation de la thyroglobuline est beaucoup plus basse avec l'enzyme pseudo-solubilisé qu'avec l'enzyme soluble.

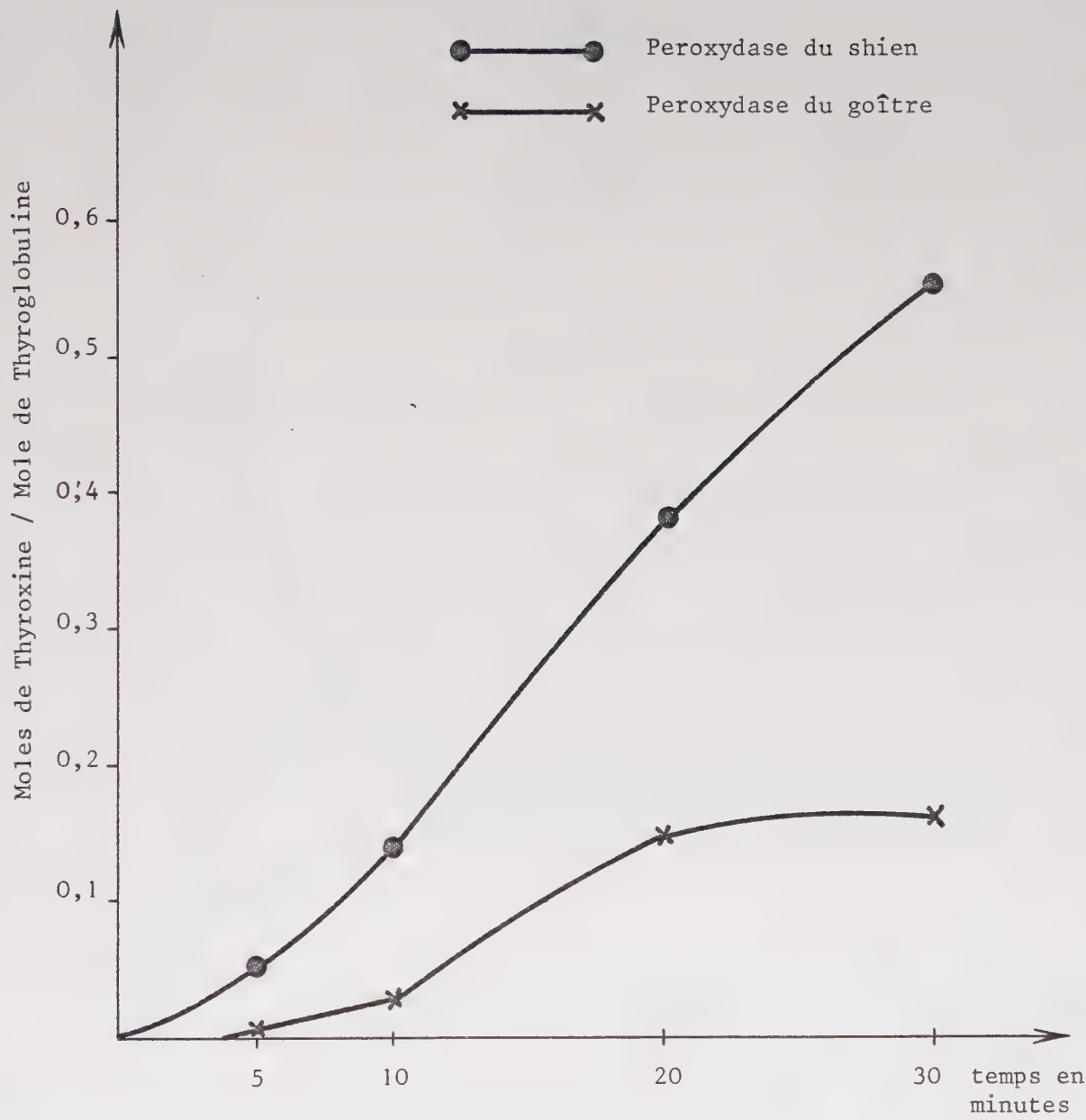
2 - CAS n° 2 (Mme SIM...Yvette) (94)

A - Propriétés moléculaires de la Peroxydase du goître

- . Le profil d'élution de l'extrait cru, analysé par chromatographie sur colonne de cellulose D.E.A.E. est très différent de celui trouvé pour l'enzyme du cas n°1 et pour l'enzyme de chien.

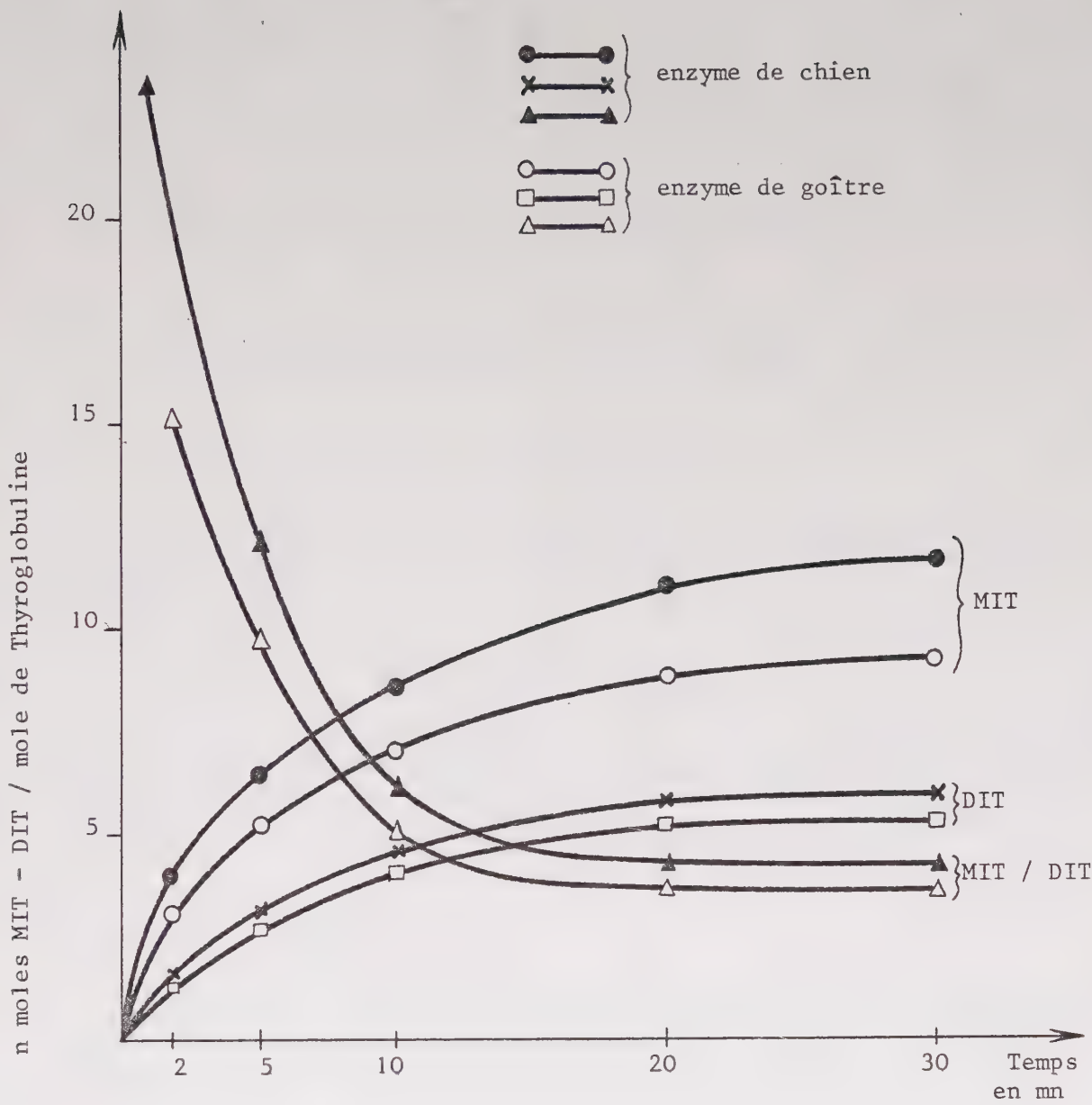
Cet enzyme est élué seulement par Na Cl à une molarité 2 M de NaCl, suggérant une molécule beaucoup plus chargée.

F I G U R E I V / 2



Formation de la thyroxine catalysée
soit par l'enzyme de chien soit
par l'enzyme du goître

FIGURE IV₃



Formation de DIT et MIT pendant l'iodation de la thyroglobuline catalysée soit par l'enzyme de chien soit par l'enzyme du goître.

- . L'activité spécifique est de 40 U par mg de protéine alors que celle de la peroxydase de chien est de 80 U par mg de protéine.

B - Résultats des tests in vitro :

a) Oxydation de l'iodure en I_2 :

L'enzyme de ce goître est capable d'effectuer la peroxydation de I^- en I_2 .

- . Mais le K_m pour l'iodure est très différent si l'on compare l'activité de la peroxydase de ce goître avec celle du chien.
- . L'addition d'hématine n'apporte rien.
- . L'activité optimale de la réaction se déroule à un pH plus bas pour cet enzyme que pour l'enzyme de chien.

b) Oxydation du Gaïacol : cf figure IV₄

Avec la même quantité d'enzyme exprimée en unité, l'oxydation du gaïacol se situe à un niveau nettement plus bas pour cet enzyme que pour l'enzyme du chien.

c) Iodation de la thyroglobuline : cf figure IV₅

Avec une quantité identique des deux enzymes, utilisant la thyroglobuline pauvrement iodée du goître, cas n° 1, l'enzyme de ce goître est incapable de catalyser l'iodation de la thyroglobuline quelque soit la concentration de l'iodure, quelque soit le pH du milieu d'incubation.

C - Analyse de la thyroglobuline :

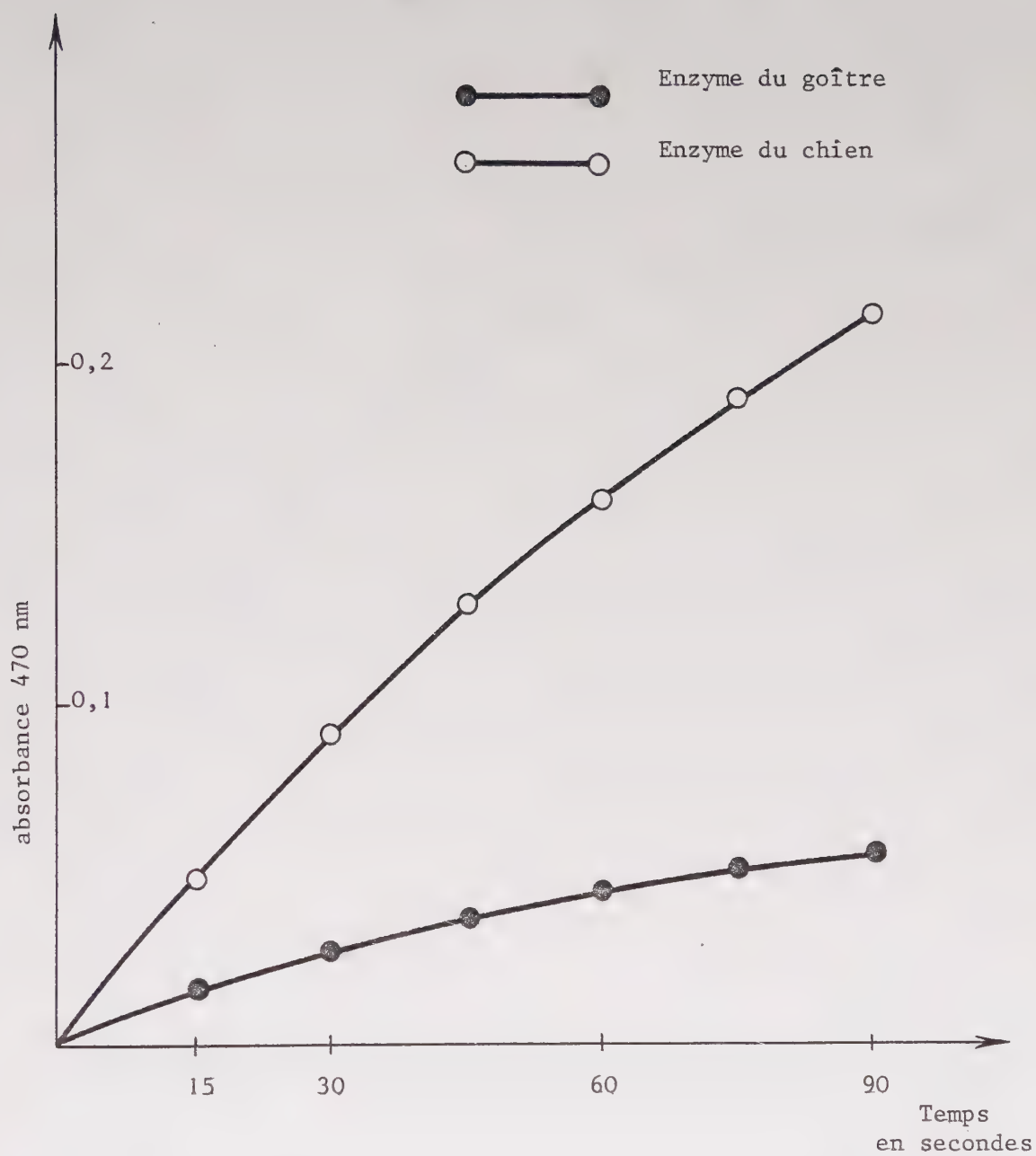
Pour les deux procédés d'analyse (extraction saline ou homogénéisation) : les préparations de thyroglobuline de ce goître n'étaient pratiquement pas iodée : 0,0014%.

L'analyse de cette thyroglobuline sur homogénats centrifugés, montre qu'elle sédimente à 78,4% comme une thyroglobuline 17 S, en gradient de sucrose.

En résumé, nous déduisons des tests IN VITRO que :

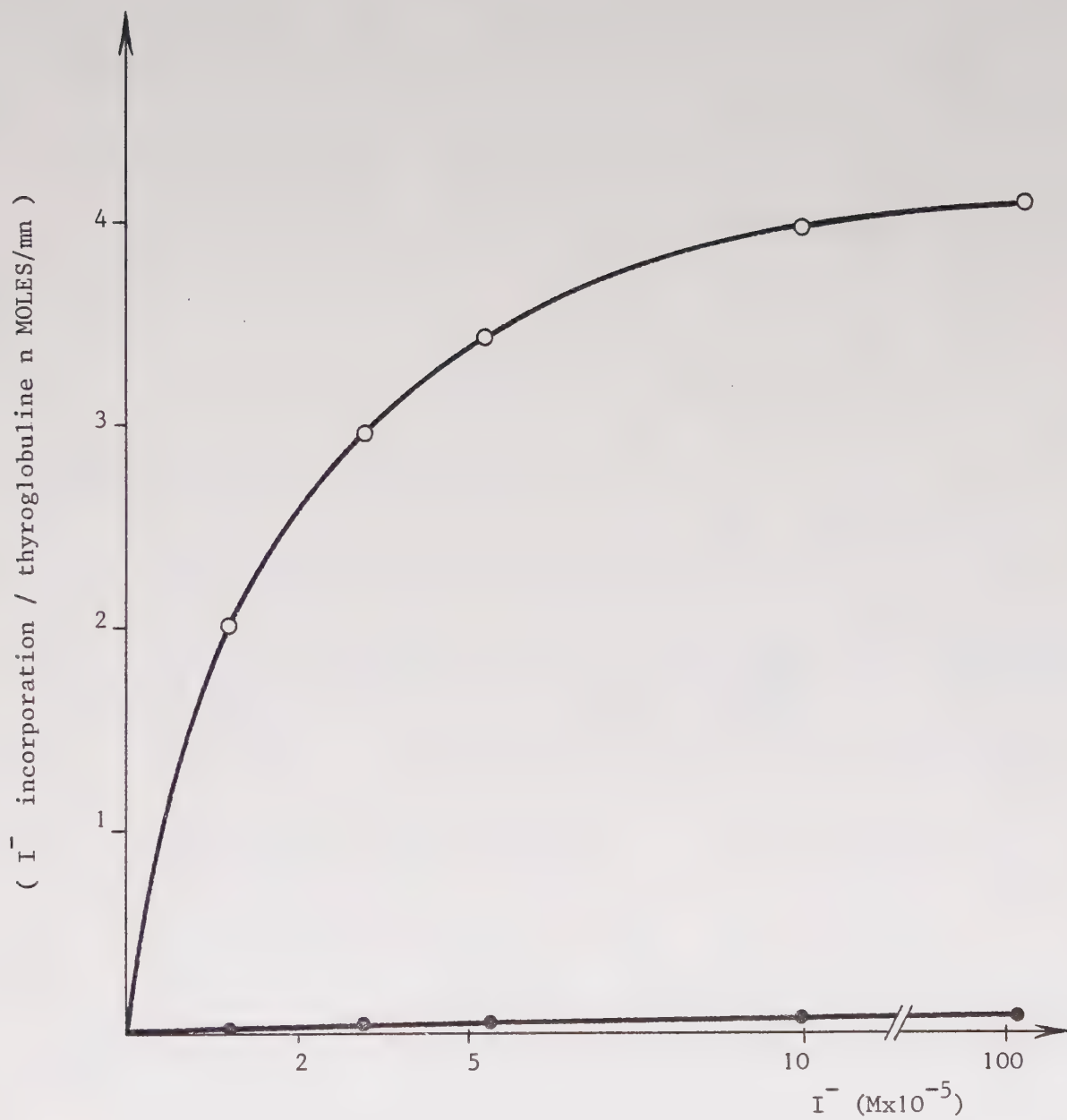
L'enzyme du goître comparé à l'enzyme du chien a :

- des propriétés moléculaires différentes
- une activité oxydative de l'iode normale et du gaïacol plus basse
- une impossibilité d'ioder la thyroglobuline

FIGURE IV₄

Oxydation du gaïacol catalysée par la peroxydase de chien (o—o)
et la peroxydase du goître (●—●)

FIGURE IV / 5



Incorporation de l'iode dans une thyroglobuline
catalysée par l'enzyme de chien (o—o) et l'enzyme
du goître (●—●).

- faible contenu en thyroglobuline
- L'addition d'hématine :
 - . n'augmente pas l'efficacité de peroxydation de l'iode
 - . ne restaure pas la réaction d'iodation.

3 - CAS n° 3 (Mr RAF... Daniel) (94)

- . L'analyse biochimique du goître montre l'absence d'activité enzymatique, ne permettant aucune étude in vitro.
- . Le contenu thyroïdien en thyroglobuline est normal, et son taux d'iodation bas.

En résumé :

Absence d'activité peroxydasique décelable in vitro.

4 - CAS n° 4 (Mr NAV... Francisco) (14)

A - Préparation de la peroxydase :

L'étude n'a porté que sur l'extrait digitonique brut, c'est-à-dire préparé à partir du matériel particulaire non soumis à la trypsinisation : son activité spécifique est de 5 U par mg de protéine.

On obtient une préparation d' "enzyme brut" ou pseudo-solubilisée.

B - Résultats des tests "in vitro" :

a) Oxydation de l'iodure :

On compare le Km apparent de la préparation enzymatique, à celui d'un extrait enzymatique brut de glande de porc, utilisant la même activité enzymatique (0,5 U) de chaque extrait et la même concentration en iodure.

Les résultats n'objectivent pas de différence notable d'activité entre l'enzyme du goître et l'enzyme de glande normale de porc.

b) Oxydation du Gaïacol :

Les Km apparents des enzymes bruts du goître et du porc sont voisins.

P E R O X I D A S E

	Propriétés Moléculaires					Total activité U/100g tissu	Km apparent		Gaïacol	T ⁴ en moles/10mm
	Profil d'élution	Force ionique	Coef. de Sedi	P M			I ⁻ en I ³	Iodiation		
CAS N° 1	Identique	Identique 0,15M-NaCl	5,5 S	97,000		1.600	3,7x10 ⁻³ M	10 ⁻⁴	1,5 x 10 ⁻³	0,02
CAS N° 2	Différent	2 M. Na Cl	-	-		400	2,8x10 ⁻³ M	nulle	très bas	-
CAS N° 3	-	-	-	-		0	-	-	-	-
CAS N° 4	-	-	-	-		-	Extrait brut 12x10 ⁻³ M	Pas de # /Enz. de Porc	brut 1,8 x 10 ⁻³	pas de # porc
CAS N° 5	-	-	-	-			Extrait brut 27x10 ⁻³ M	Pas de # /Enz. de Porc	brut 2,6 x 10 ⁻³	pas de # porc
PEROXIDASE DE CHIEN		0,15M =NaCl	5,2 S	103 000		400 - 800	3,5x10 ⁻³	10 ⁻⁴	3,3x10 ⁻³	0,12

	T H Y R O C C L U B I N E			Type de défaut
	contenu total g / 1000 g Tissu	contenu en Iode %	S	
CAS N° 1	25 - 40	0,022	18.0	Couplage
CAS N° 2	0,3 - 4	0,0014	17.9	Iodation
CAS N° 3	25 - 40	0,0014	17.3	Absence
CAS N° 4	-	-	16.6	-Capacité d'iodation 10 fois moindre -Après dialyse 75 % d'une Tg normale
CAS N° 5	-	-	16.2	Capacité d'iodation normale
PEROXIDASE DE CHIEN	50 - 75	0,2 - 0,8	19	-

c) Iodation de la thyroglobuline :

On étudie l'incorporation de l'iodure dans une thyroglobuline très pauvre en iode sous l'action de l'extrait brut du goître et de celui de la glande de porc. Les résultats expérimentaux ont montré qu'il n'existait qu'une très légère différence d'activité entre les enzymes.

Quant au contenu en thyroxine analysé après hydrolyse par la pronase de la thyroglobuline iodée, les résultats n'ont pas permis de détecter de différence nette dans la formation de T_4 .

C - Analyse de la thyroglobuline :

L'étude du surnageant 33.000 g de l'homogénat de glande par chromatographie sur G - 200 a montré l'existence d'un pic principal de Thyroglobuline.

L'ultracentrifugation en gradient de saccharose a permis un profil correspondant aux trois fractions protéiques 27 S, 19 S et 3-8 S du profil de la thyroglobuline d'une glande normale.

Utilisant un enzyme purifié de glande thyroïde de chien, il est apparu que la thyroglobuline de ce goître incorporait 10 fois moins d'iodure que la thyroglobuline témoin. Figure IV₆.

Après dialyse extensive de la thyroglobuline, l'aptitude à incorporer l'iode remonte à 75% de la capacité de la thyroglobuline témoin.

En résumé, nous déduisons des tests IN VITRO :

- *L'enzyme de ce goître a les mêmes capacités d'oxydation de l'iode et du gaïacol qu'un enzyme témoin normal.*
- *Son pouvoir d'iodation de la thyroglobuline et la formation de thyroxine sont identiques à celui d'un enzyme témoin.*
- *Présence d'une thyroglobuline normale.*
- *La thyroglobuline de ce goître incorpore très peu d'iode.*
- *Après dialyse de la thyroglobuline, l'incorporation atteint 75% de la capacité d'une thyroglobuline témoin.*

5 - CAS n° 5 (Melle NAV... Antonia) (14)

A - Préparation de la peroxydase :

Une peroxydase solubilisée après traitement par trypsine et digitonine.

n moles I^- incorporées. /mole Tg

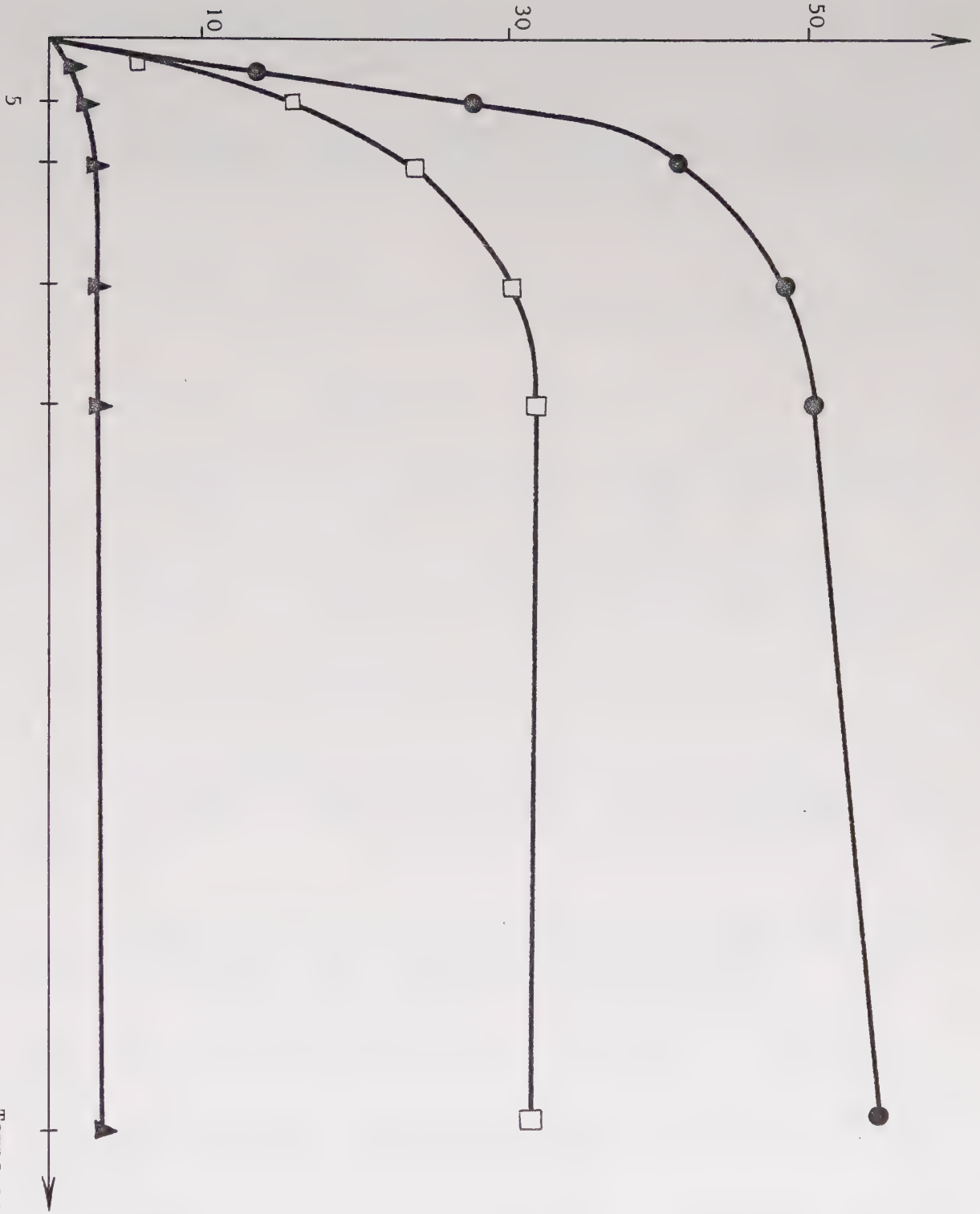


FIGURE IV₆ - Cinétique d'iodation de thyroglobuline

normale de goître (—●—) et de thyroglobuline extraite
du goître : Cas n° 4 avant (—▲—) et après dialyse extensive (—□—).

Une peroxydase dite "pseudo-solubilisée" ou extrait brut après traitement par digitonine seulement.

B - Résultats des tests "in vitro".

a) Oxydation de l'iodure

Avec les mêmes conditions décrites dans le cas n° 4, il n'a pas été observé de différence notable d'activité entre les enzymes bruts du goître et l'enzyme témoin d'une glande thyroïde normal de porc.

b) Oxydation du Gaïacol :

Le Km apparent de l'enzyme brut est comparable à celui de l'enzyme de porc.

c) Iodation de la thyroglobuline :

Avec l'enzyme brut : l'incorporation de l'iodure dans une thyroglobuline peu iodée est pratiquement identique au témoin.

Avec l'enzyme solubilisé, on obtient les mêmes résultats.

Il n'existe pas de différence dans la formation de la thyroxine.

C - Analyse de la thyroglobuline :

Avec les mêmes méthodes utilisées pour le goître du cas n° 4, le profil en ultracentrifugation a montré trois fractions protéiques correspondant aux fractions 27 S, 19 S et 3-8 S, représentant respectivement 3%, 70%, 13%, proportions voisines de celles rencontrées dans une glande normale.

Contrairement au cas précédent, la capacité d'incorporer de l'iode de cette thyroglobuline avoisine la normale Fig. IV₇. Son aptitude à former de la thyroxine avec un enzyme normal a été testée : il n'y a pas de différence notable avec une thyroglobuline normale.

En résumé, nous déduisons des tests IN VITRO :

- L'enzyme de ce goître a les mêmes capacités d'oxydation de l'iode et du gaïacol qu'un enzyme témoin normal.
- Son pouvoir d'iodation de la thyroglobuline et la formation de thyroxine sont identiques à celui d'un enzyme témoin.
- Présence d'une thyroglobuline normale.
- La thyroglobuline de ce goître incorpore normalement l'iode.

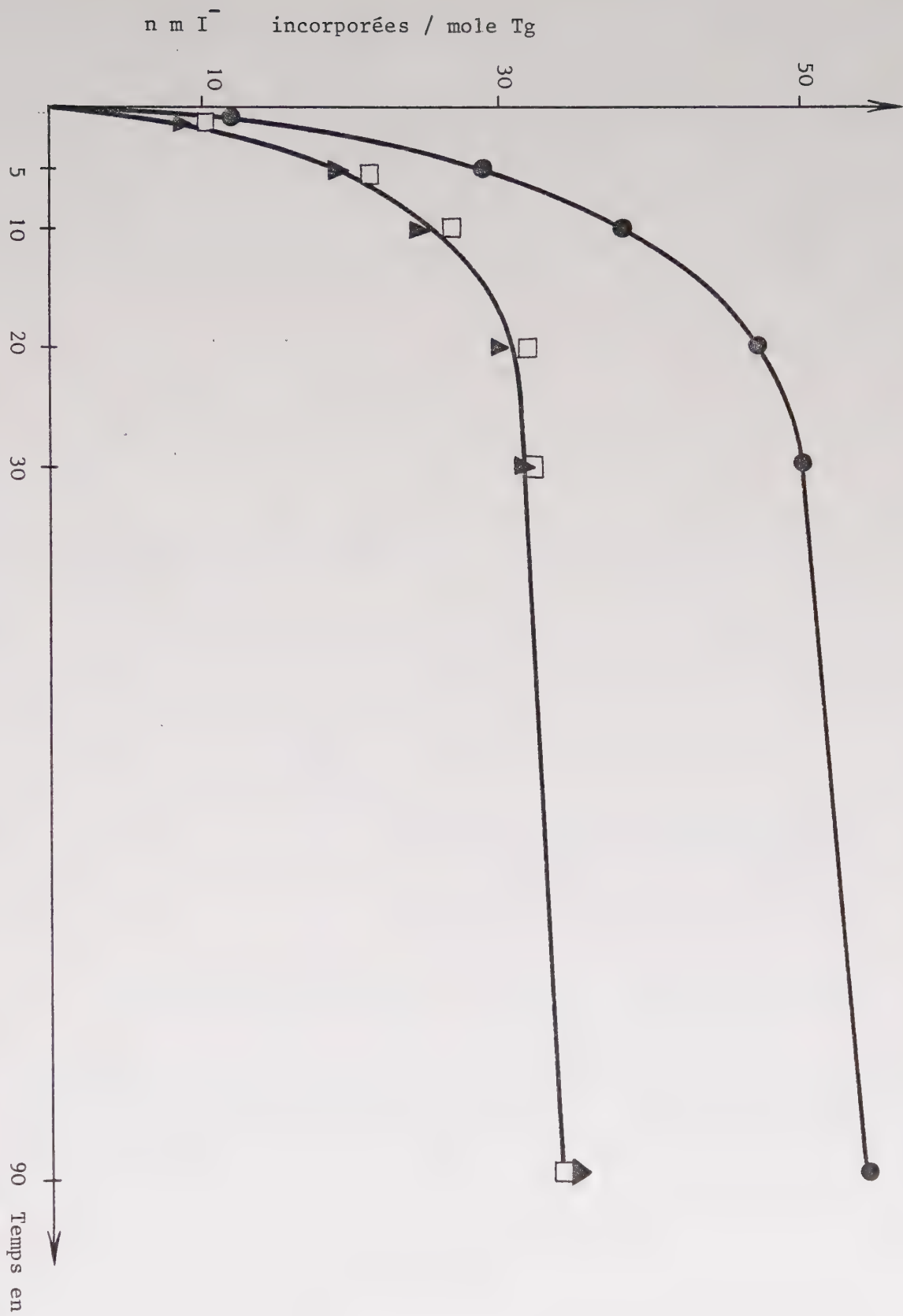


FIGURE IV₇ Cinétique d'iodation de thyroglobuline normale de goître (●—●) et de thyroglobuline extraite du goître Cas n° 5 avant (▲—▲) et après dialyse extensive (□—□).

Plan du Chapitre V

D I S C U S S I O N

V₁ INTERPRÉTATION du Trouble

A - La Littérature

B - Nos Observations

C - Synthèse :

1 - Défaut de l'activité peroxydasique

2 - L'activité peroxydasique est normale

V₂ Corrélations cliniques

V₃ Conclusions pratiques

V - D I S C U S S I O N

V₁ INTERPRETATION DU TROUBLE

A - LA LITTERATURE

Quelle est l'anomalie responsable des goîtres congénitaux avec test au perchlorate positif ?

Avant la découverte de Stanbury et Hedge (103), en 1950, Lerman, Jones et Calkins (52) avaient remarqué que ces goîtres captaient d'une façon intense l'iode radioactif, mais le PBI était bas, donc la thyroïde était incapable d'utiliser l'iode.

L'épreuve positive de décharge sous perchlorate traduit un défaut d'organification.

Pour Stanbury et Hedge :

- soit par absence du mécanisme oxydatif de l'iodure,
- soit par la présence d'un métabolite anormal qui agirait de la même manière que les drogues du groupe des thiocarbonamides ou amino benzène.

De 1950 à 1959 : les auteurs ne disposent que d'études in vivo qui montraient :

- . une iodémie d'autant plus basse que les sujets étaient hypothyroïdiens.
- . une courbe de fixation normale ou supérieure à la normale.
- . une radioactivité plasmatique constituée à 90% par de l'iode minéral.
- . La radioactivité urinaire comparée à celles plasmatique et thyroïdienne montre le même équilibre que celui obtenu après blocage de l'hormono-synthèse par le mercapto-imidazole.

Plusieurs hypothèses pouvaient être envisagées :

- Défaut enzymatique : plusieurs systèmes enzymatiques étaient alors discutés.
- Anomalies des protéines réceptrices = aucune étude n'avait été faite dans ce sens.
- Antithyroïdien endogène.

En 1959 : Haddad et Sidbury (44) présentent la première étude "in vitro" avec incubation =

Ils analysent le tissu thyroïdien d'un goître prélevé chez une fille de 15 ans associant hypothyroïdie et goître depuis l'âge de 14 mois.

Reprenant la théorie de Serif et Kirkwood selon laquelle le processus d'iodation in vitro se déroule en deux étapes :

- . une première étape oxydative qui active l'iodure en une espèce dite active : rôle d'une oxydase.
- . une deuxième étape dite d'iodation qui fixe l'iode actif sur les résidus tyrosyls : rôle d'une iodinase.

Ils émettent trois hypothèses :

- 1 - Défaut de l'activité iodinase
- 2 - Défaut de formation de l'iode "actif"
- 3 - Anomalie de la protéine réceptrice en l'occurrence la thyroglobuline.

Les auteurs concluent à l'impossibilité de distinguer entre les trois défauts avec les méthodes employées réservant leur préférence à la première hypothèse.

Depuis 1959, les travaux de recherche ont établi avec certitude l'existence et le rôle de la peroxydase?

Comme nous l'avons montré dans le chapitre III, l'organification de l'iode fait intervenir un système complexe :

- Présence d'une peroxydase.
- Passage de l'iodure à une "espèce iodante active".
- Présence d'un substrat protéique : la thyroglobuline.
- Source d' $H_2 O_2$
- Enfin, ces événements se déroulent au niveau d'un site d'iodation dont la localisation exacte est encore discutée.

Partant de ces connaissances, on peut élaborer plusieurs hypothèses entraînant un trouble de l'organification de l'iode.

- 1 - Défaut du système peroxydasique
- 2 - Défaut dans la génèse de $H_2 O_2$
- 3 - Absence ou anomalie de la protéine réceptrice, la thyroglobuline.
- 4 - Interférence dans l'iodation d'un inhibiteur.
- 5 - Défaut cytostructural au niveau du site d'iodation.

Vérifions dans la littérature si l'analyse in vitro de ces goîtres permet de retrouver ses hypothèses.

1 - ANOMALIE de la Peroxydase

a) Défaut quantitatif

- En 1971 Valenta (117) démontre pour la première fois, in vitro, l'absence de peroxydase, il rapporte le détail de l'observation en 1973 (118).

Il s'agit d'une femme de 52 ans, présentant un goître depuis l'âge de 1 an, en profonde hypothyroïdie et une décharge de 84% en trois heures sous perchlorate.

- . L'étude in vitro suggère un manque de peroxydase : absence d'oxydation du gaiacol et absence d'iodation de l'albumine.
- . Il n'y a pas de trouble concernant le peroxyde d'hydrogène car son apport ne change rien, et il n'y a pas d'augmentation de l'activité catalase.
- . L'espèce iodante active est inconnue, peu vraisemblablement en cause puisque le thiocyanate n'est lui non plus oxydé.
- . La thyroglobuline était pauvrement iodée, mais l'était facilement par la peroxydase de raifort.
- . Un inhibiteur de l'iodation n'est pas en cause puisque la dialyse ne fait pas réapparaître l'activité.
- . L'addition d'hématine n'augmente pas l'activité.

Donc le défaut se situe au niveau de la concentration de Peroxydase.

- Niepomniszcze rapporte un cas semblable en 1973 (83); il s'agit d'une jeune fille de 14 ans, présentant un goître avec hypothyroïdie congénitale déchargeant sous perchlorate indiquant un blocage total de l'organification de l'iodure.

L'étude enzymatique démontrait une activité très basse, la préincubation avec l'hématine (molécule d'action semblable au groupe prosthétique de la peroxydase) n'augmentait pas l'activité.

- En 1975, le même auteur rapporte le cas d'une jeune fille de 10 ans qui décharge de 35% sous perchlorate, l'activité peroxydasique est diminuée de 10 à 20% sans effet de l'hématine (85).
- Plus récemment, Niepomniszcze (84) rapporte l'observation d'une autre patiente avec goître familial congénital et euthyroïdienne qui déchargeait sous perchlorate de 65%.

L'étude in vitro a montré une faible activité peroxydasique d'environ 20%; il était noté dans la circulation une iodo-protéine insoluble dans le butanol, et à l'électrophorèse peu différenciable de l'albumine sérique.

Cette dernière observation est le premier cas dans lequel on a pu démontrer biochimiquement qu'un défaut de Peroxydase pouvant coexister avec la présence de iodo-protéines sériques anormales.

Ces quatre observations démontrent l'existence d'un trouble quantitatif de la Peroxydase.

b) Défaut qualitatif

- . Ce défaut qualitatif a été décrit pour la première fois en 1971 par Hagen et Niepomniszcze (47a), chez une adolescente de 16 ans en euthyroïdie avec audition normale présentant un goître familial congénital connu depuis l'âge de 6 ans et défaut partiel de l'organification de l'iode (Test au perchlorate positif), sa soeur âgée de 21 ans présentait le même schéma clinique et biologique, les parents étaient indemnes.

Le tissu thyroïdien obtenu après thyroïdectomie démontrait une activité peroxydasique déficiente, l'activité étant restaurée par l'addition d'hématine.

Le trouble de l'organification est caractérisé biochimiquement par

- . un test de décharge au perchlorate positif.
- . un taux élevé de iodure marqué thyroïdien soluble dans le T.C.A.
- . un rapport MIT/DIT et iodotyrosine/iodothyronine élevé.
- . une thyroglobuline pauvrement iodée.

Les auteurs concluent à un défaut de liaison de l'apoenzyme peroxydase à son groupe prosthétique.

In vivo, l'enzyme existe largement dissocié : le groupe protéique ou apoenzyme d'une part, le groupe prosthétique d'autre part et la cause probable est une altération héréditaire de la portion protéique empêchant in vivo la liaison normale avec le groupe prosthétique. Une liaison non spécifique, facilement dissociée in vitro, entre l'apoenzyme et le groupe prosthétique serait suffisante pour maintenir l'euthyroïdie.

- . Ceci a été confirmé (85) chez un deuxième malade, un homme de 31 ans, hypothyroïdien congénital avec un goître depuis sa première enfance, il présentait un important défaut de l'organification de l'iode puisque le test au perchlorate déchargeait de 69%.

L'étude biochimique révèle une activité peroxydasique négligeable rehaussée lors de la préincubation avec l'hématine.

Lors de la préincubation avec l'hématine, on arrivait in vitro à construire une peroxydase "active", mais qualitativement altérée car elle était plus sensible à l'élévation de la température ou de la concentration de H_2O_2 par rapport aux peroxydases normales.

- Défaut de l'iodation de la Tyroxine.

En 1975, Niepomniszcze (86) rapporte un nouveau défaut de la peroxydase thyroïdienne.

Il s'agit d'une altération qualitative, observée chez un crétin hypothyroïdien avec goître congénital qui présente un blocage presque total de l'organification de l'iode.

Le défaut enzymatique trouvé a été l'impossibilité de former des iodotyrosines in vitro selon les méthodes classiques de l'iodation des tyrosines catalysée par la Peroxydase.

Par contre, l'enzyme conservait intacte sa capacité d'oxyder le gaïacol.

Etant donné que l'action principale de la peroxydase est de ioder les groupes tyrosyls de la thyroglobuline, l'anomalie biochimique trouvée, in vitro, est la cause du blocage de l'organification de l'iode observé chez ce patient.

2 - Possible altération au niveau de la génèse de $H_2 O_2$

Le mécanisme de formation intra thyroïdienne de l' $H_2 O_2$ jusqu'à maintenant, n'est pas très clair. Comme on l'a rappelé au chapitre III, la NADPH cytochrome c réductase pourrait être directement impliquée dans la production endogène du peroxyde.

Niepomniszcze étudie une patiente (86) qui présentait un goître familial, euthyroïdienne mais avec un défaut partiel de l'organification de l'iodure.

L'analyse biochimique de la glande a montré que la thyroglobuline et la peroxydase étaient normales.

Pourtant l'activité de la NADPH cytochrome c reductase était diminuée de 50%, si bien que la nature biochimique du défaut n'a pu être confirmé, mais l'auteur pense que la cause probable de l'erreur congénitale se trouverait dans ce déficit endogène de la source d' $H_2 O_2$.

3 - Absence ou anomalie de la protéine réceptrice

Dans la majorité des cas concernant l'anomalie de la thyroglobuline, il y a toujours quelques protéines susceptibles d'être iodées, et généralement on n'observe pas de blocage de l'organification de l'iode.

Cependant dans certains cas, l'iodation de la thyroglobuline est insuffisante, le pool virtuel d'iodure augmente, et cliniquement on se trouve devant un goître avec défaut partiel de l'organification puisqu'il décharge sous perchlorate ou thiocyanate.

Kusakabe en public deux cas : (56 - 57)

Le premier en 1972, il s'agit d'une femme de 33 ans présentant un goître depuis un an, sans hypothyroïdie clinique ou biologique avec captation élevée et déchargeant sous thiocyanate.

L'activité des divers enzymes du goître dont la peroxydase est normale, les auteurs trouvent un défaut au niveau de la thyroglobuline qui présente une structure moléculaire anormalement compacte, ce qui entraîne une diminution significative des résidus tyrosyls disponibles pour l'iodation.

Le deuxième en 1973, il s'agit d'une femme de 51 ans, présentant un goître depuis quelques mois, sans hypothyroïdie clinique ou biologique avec captation élevée et déchargeant sous thiocyanate.

L'activité peroxydasique et de la NADPH -cytochrome- c -réductase sont normales; l'auteur constate que plus de la moitié de la thyroglobuline du goître ne contient pas de liaisons covalents conférant une forme globulaire spécifique, avec une diminution de la formation de D.I.T.

Niepommiszcz (84) en 1972 rapporte le cas d'une famille dont trois soeurs ont un goître congénital. Le défaut observé est l'absence de thyroglobuline dans le tissu thyroïdien.

Deux étaient hypothyroïdiennes et avaient un blocage partiel de l'organification de l'iode démontré par l'épreuve au perchlorate.

La troisième était euthyroïdienne et ne présentait pas de trouble de l'organification à en juger par le test au perchlorate négatif.

L'activité peroxydase et la cytochrome c réductase étaient normales ou élevées.

Tous ces cas démontrent la possibilité d'un goître avec trouble de l'organification, puisque déchargeable par le perchlorate, dont la responsabilité est à mettre sur le compte d'un trouble de la protéine réceptive : la thyroglobuline et non sur l'activité enzymatique.

4 - Interférence de l'iodation par un inhibiteur

Aucun cas de la littérature ne rapporte ce défaut après analyse in vitro. Seul Valenta le discute dans son premier cas rapportant que la dialyse de l'homogénat tissulaire ne fait pas réapparaître l'activité peroxydasique.

5 - Défaut cyto-structural au niveau du site d'iodation

(à propos du syndrome de Pendred)

Morgans et Trotters ont découvert que le défaut thyroïdien de ces goîtres avec surdité consistait en un blocage de l'organification démontrable cliniquement par un test au perchlorate positif.

Ljunggreu en 1973 (62) a pu réaliser une étude biochimique sur des fragments de thyroïdes dans deux cas.

Burrow (19), la même année, publie le cas d'une jeune fille de 12 ans, euthyroïde avec un goître et surdité bilatérale avec perchlorate déchargeant de 29%, ses parents et cinq de la fratrie avaient un goître et une surdité, tous déchargeaient sous perchlorate sauf le père.

Dans toutes ces études, la thyroglobuline était normale, la peroxydase normalement active dans tous les essais réalisés, la NADPH cytochrome c reductase était normale aussi.

On ne peut éliminer un défaut intra cellulaire de la production d' $H_2 O_2$, sa demi-vie étant trop courte, son dosage n'est pas encore possible, une NADPH cyto - c réductase normale est un argument contre un tel défaut.

Etant donné que le défaut est un trouble partiel de l'organification, que tous les composants du système se trouvent présents dans le tissu malade, les auteurs pensent que le défaut à l'origine du goître dans le syndrome de Pendred est de type cyto-structural qui rend difficile la confluence des éléments de l'iodation au niveau du site spécifique où la réaction a lieu, probablement au niveau de la membrane apicale.

En résumé :

Dans les troubles de l'organification, on peut rencontrer :

. une altération de la Peroxydase :

- soit quantitative*
- soit qualitative*

par défaut du couple apoenzyme groupe prosthétique
par défaut d'iodation de la tyroxine.

- . un trouble de la production de $H_2 O_2$*
- . une anomalie de la thyroglobuline*
- . un hypothétique trouble cyto-structural.*

B - NOS OBSERVATIONS :

Le Cas N° 1 :

Il s'agit d'un défaut partiel d'organification de l'iode, avec captation haute et thyroxine basse :

L'analyse in vitro montre que :

- l'enzyme peroxydase est quantitativement normal :

en effet, après solubilisation, Pommier et Nunez ont obtenu une grande quantité de Peroxydase dont les caractéristiques physiques diffèrent peu de l'enzyme témoin de chien.

- l'activité peroxydasique vis-à-vis de l'oxydation de l'iode est normale.
- Par contre, il y a une diminution partielle de l'iodation de la thyroglobuline in vitro, et surtout une diminution de trois à six fois de la formation de thyroxine.

Ce résultat suggère que l'iodation et le couplage sont deux réactions relativement indépendantes.

Il permet l'hypothèse d'un défaut au niveau moléculaire responsable de la diminution de l'hormonogénèse observée cliniquement.

Il ne s'agit pas d'un défaut du substrat protéique, la thyroglobuline du goître analysée par différentes méthodes était normale en quantité et c'est une 18 S.

Pommier et Nunez concluent que le défaut observé dépend peut être d'une modification structurale de la molécule enzymatique elle-même.

- Si l'on étudie l'activité enzymatique pseudo-solubilisée et non plus soluble, on constate une plus nette diminution de l'iodation de la thyroglobuline.

Cet effet n'est pas un artéfact de préparation, car l'enzyme témoin préparé dans les mêmes conditions, sous forme pseudo-solubilisée ne diminue pas d'activité.

Ces résultats font penser qu'un inhibiteur de la peroxydase existerait dans les structures sub-cellulaires qui contenait l'enzyme du goître.

En conclusion :

L'analyse in vitro de l'activité enzymatique de ce goître ne permet pas de retrouver l'un des défauts décrits dans la littérature, mais démontre une activité de couplage anormale, et en plus un défaut au niveau particulaire (inhibiteur enzymatique ?) expliquant au moins en partie le taux bas de la thyroxinémie.

Le Cas N° 2

Cette patiente avait un goître déchargeant sous perchlorate, donc un trouble de l'organification de l'iode, mais avec une thyroxinémie et une triiodothyroninémie normales, et un test TRH normal confirmant l'euthyroïdie clinique.

L'analyse in vitro précise :

- Il existe une peroxydase en quantité suffisante, elle catalyse la formation de I_2 à partir de I^- , mais non l'iodation de la thyroglobuline.
- Le K_m pour l'iodure (I^-) est de $2,5 \times 10^{-2}$ M au lieu de 10^{-3} M donc cet enzyme a très peu d'affinité pour l'iodure, le pH optimum est très différent (6 au lieu de 7,8). L'enzyme en outre n'oxyde pas le gaïacol.
- Ce même goître contient fort peu de thyroglobuline : 0,3 à 4 g pour 1000 g de tissu.

Ces résultats montrent qu'il existe in vitro un trouble de l'iodation des radicaux tyrosyls de la thyroglobuline. L'addition d'hématine ne restaure pas l'activité peroxydasique, sous cet angle ce cas diffère de ceux décrits par Hagen et Niepomniszcze.

On peut conclure que le défaut observé cliniquement est dû à une modification de la molécule enzymatique elle-même peut être au niveau de sa structure.

Dans ce cas, les propriétés enzymatiques de la peroxydase de ce goître expliquent pourquoi la thyroglobuline est trouvée peu iodée.

Cependant, les propriétés, in vitro, ne concordent pas avec les résultats cliniques : T4 est normale, TSH est normale. Une hypothèse non vérifiée est l'existence possible de cellules vésiculaires contenant une peroxydase normale, maintenant une sécrétion hormonale normale et un taux normal de TSH.

Le Cas n° 3

Sujet hypothyroïdien avec décharge complète sous perchlorate.

Cette description clinique est en accord parfait avec les résultats de l'analyse in vitro du goître :

- Il n'y a aucune activité peroxydasique quelque soit l'essai employé.
- La thyroglobuline est présente à un taux normal, mais très peu iodée.

Il s'agit d'un défaut quantitatif total en peroxydase comme l'ont décrit Niepomniszcze et Valenta.

Les Cas n° 4 et n° 5

Observations rares car l'on a pu faire l'analyse biochimique de deux goîtres d'une même famille (le frère et la soeur) : Tous deux sont, eutYROÏDIE clinique, et hypothyroïdie biologique avec TSH élevée.

Le test au perchlorate est positif dans les deux cas, 20% pour le garçon (NAV. Francisco) et 40% pour la fille (NAV. Antonia).

Il existe donc un défaut d'organification de l'iodure :

Les différentes réactions, in vitro, testant la peroxydase n'ont pas permis dans le cas des deux goîtres de détecter un défaut au niveau de la peroxydase :

En effet, dans les deux cas, l'enzyme s'est montré capable de catalyser les réactions qui conduisent à la formation des hormones thyroïdiennes : oxydation de l'iodure, iodation de la thyroglobuline, formation de T₄.

Par contre, l'étude de la thyroglobuline des deux goîtres a révélé une différence importante :

La thyroglobuline de la soeur s'iodo in vitro normalement.

La thyroglobuline du frère incorpore dix fois moins d'iodure qu'une thyroglobuline témoin.

La thyroglobuline en tant que molécule n'est pas en cause : dans le cas du frère après dialyse extensive de sa propre thyroglobuline, elle retrouve une capacité d'iodation estimée à 75% de la capacité de la thyroglobuline témoin.

Nunez et Bougnères (14) émettent l'hypothèse d'un inhibiteur fixé sur la thyroglobuline, ne s'en séparant qu'après dialyse extensive, perturbant l'iodation.

La nature, le rôle, l'origine de cet inhibiteur sont encore totalement inconnus.

Les résultats obtenus pour le goître de la soeur ne montrent pas la présence de cet inhibiteur, mais la formation des hormones thyroïdiennes s'effectue normalement in vitro, lorsque l'on utilise l'enzyme et la thyroglobuline extraites du goître.

Les données cliniques, les résultats de l'épreuve de décharge au perchlorate suggèrent un déficit de l'organification de l'iodure.

Ce contraste iodation efficace in vitro, inefficace in vivo, ouvre la discussion sur l'éventualité d'un défaut au niveau des événements cellulaires impliqués dans la réaction d'iodation :

Transport des molécules vers le site d'iodation, déclenchement et déroulement au niveau de ce site de la réaction d'iodation.

C - SYNTHESE

Tous les goîtres que nous avons présentés sont caractérisés par un défaut d'organification de l'iodure.

Ceci suggère que c'est dans cette partie du cycle d'iode que se situent le ou les défauts.

Depuis les premières descriptions de ce trouble congénital, la responsabilité en incombait à un défaut enzymatique.

Les études in vitro ont confirmé cette hypothèse :

1 - DEFAUT de l'ACTIVITE Peroxydasique :

Ce défaut est soit quantitatif :

Démontré par Valente (1cas) et Niepomniszcze (3cas), confirmé par nous-mêmes dans l'observation N° 3.

Ce défaut est soit qualitatif :

- Défaut du couple apoenzyme - groupe prosthétique = mise en évidence par Hagen et Niepomniszcze.
- Défaut d'iodation de la Tyrosine, Niepomniszcze en 1975.

Nos deux premiers cas peuvent se ranger sous cette rubrique : il y a un trouble qualitatif de la peroxydase.

- . l'un s'exprimant in vitro au niveau du couplage avec deux réserves cependant : on n'a jamais démontré le rôle direct de la peroxydase sur le couplage, et l'on n'explique pas dans ce cas pourquoi la thyroglobuline est peu iodée.
- . L'autre s'exprime au niveau de l'iodation de la thyroglobuline, mais il ne peut être comparé aux résultats de Hagen et Niepomniszcze car les procédés et les stades de solubilisation sont différents.

Présence d'un inhibiteur de la Peroxydase au niveau particulière :

Cette hypothèse doit être discutée dans notre premier cas. L'iodation in vitro de la thyroglobuline est pratiquement normale avec l'enzyme soluble, alors qu'elle est nettement abaissée avec l'enzyme pseudo-soluble : l'existence d'un inhibiteur au niveau particulière, disparaissant lors de la solubilisation complète est à discuter.

2 - L'ACTIVITE PEROXYDASIQUE est normale :

L'étude, in vitro, des goîtres avec test au perchlorate positif a montré qu'il existait d'autres situations où l'activité peroxydasique était normale, mais il y avait un trouble de l'organification.

On doit donc discuter un trouble au niveau des autres composants intervenant dans le processus d'organification :

- Trouble de la génèse d' H_2O_2 :

C'est le cas de Niepomniszcze, mais la pathologie concernant la génèse d' H_2O_2 ne pourra être étudiée que le jour où l'on connaîtra les événements aboutissant à la formation d' H_2O_2 .

- Anomalie de la protéine réceptrice :

Kusakabe (56,57), Niepomniszcze (82) décrivent plusieurs cas de décharge sous Cl 04 ou KSCN imputables à une anomalie de la thyroglobuline.

Notre cas n° 4 pourrait être rangé sous cette rubrique, ce défaut d'organisation étant expliqué par un inhibiteur dialysable au contact de la thyroglobuline.

- Hypothétique défaut cytostructural au niveau du site d'iodation :

Cette hypothèse résulte d'un raisonnement par élimination, aucune preuve directe n'a jamais pu être fournie.

Cependant, dans le cas du syndrome de Pendred, l'analyse de 3 goîtres (Burrow et Ljunggren) in vitro, a montré une activité peroxydasique normale, une thyroglobuline normale, une NADPH cyto c réductase normale.

Tous les composants du système semblent présents y compris l'iodure, mais celui-ci déchargeant sous perchlorate : il existe donc une mauvaise utilisation de cet iodure au niveau du site d'iodation.

Notre dernier cas (N° 5) n'est pas un syndrome de Pendred, mais l'analyse in vitro n'a pas permis de déceler un défaut au niveau de chacun des composants, il n'est pas impossible que ce défaut existe au niveau de la confluence de ces éléments.

V₂ CORRELATIONS CLINIQUES :

- Sur le plan clinique, quatre sujets sur cinq étaient en euthyroïdie, un seul (cas n° 3) réclamait une thérapeutique substitutive.
- Sur le plan biologique : on constate dans trois cas une sécrétion préférentielle de triiodothyronine assurant l'euthyroïdie clinique (cas N° 2, N° 4 et N° 5). Dans le cas N° 1 la triiodothyronine n'a pas été dosée.

Tous sauf le cas n° 3 avaient une captation élevée en plateau. Le test au perchlorate a montré, dans les cinq cas une chute de la captation supérieure à 20 %.

Peut-on déduire des données cliniques et biologiques, le type de défaut en cause :

- . On peut remarquer que le seul cas qui ne prête pas à discussion sur le plan des résultats in vitro est celui d'une hypothyroïdie clinique et biologique avec décharge pratiquement totale sous perchlorate, correspondant à une absence de peroxydase.
- . Dans tous les autres cas, la décharge est incomplète, et il existe une activité peroxydasique soit normale qualitativement et quantitativement, soit anormale uniquement sur le plan quantitatif.
- . Dans la littérature, le manque total de peroxydase s'accompagne toujours d'une hypothyroïdie clinique et d'une décharge totale (Valenta, Niepomniszcze).

Tous les autres cas de décharge partielle sous perchlorate correspondaient à une euthyroïdie clinique, et in vitro soit l'activité peroxydasique était diminuée, jamais annulée, soit il s'agissait d'un défaut qualitatif partiel.

L'anatomo-pathologie fournit peu de renseignements quant à l'origine du trouble, il y a toujours présence de vésicules grandes ou petites avec de la colloïde, les vésicules étant le plus souvent bordées d'un épithélium, peu sécrétant.

En conclusion :

Une décharge complète sous perchlorate s'accompagne toujours d'une hypothyroïdie, et laisse présager un trouble majeur identifiable in vitro portant sur la peroxydase, soit qualitatif, soit quantitatif.

C'est dans le cas d'une décharge partielle, avec euthyroïdie clinique que l'on trouve parfois une activité peroxydasique normale : il n'a pas été décrit de décharge totale ou majeure avec peroxydase normale.

- Discussion sur le caractère congénital de ces goîtres.

Tous nos patients sont jeunes, ils ont moins de 26 ans.

Nous ne pouvons affirmer le caractère congénital que pour le cas n° 3 qui présentait un myxoedème reconnu à l'âge de 6 mois.

Dans le cas n° 1 et n° 2, on remarque que les deux patients sont originaires d'une zone d'endémie goîtreuse, la Haute-Loire.

Dans le cas n° 1 : la mère et une cousine germaine présentaient un goître, et le goître de la malade était connu depuis l'enfance, l'augmentation de volume a été déclenchée lors d'un traitement par l'iode et les A.T.S. 4 ans avant l'hospitalisation, depuis 3 ans, la malade avait arrêté ce traitement, on ne peut donc pas parler de trouble acquis, les ATS et l'iode ont joué probablement le rôle de facteur aggravant d'un trouble congénital latent.

Dans le cas n° 2, le goître est connu depuis la puberté et a augmenté de volume à l'occasion d'une grossesse, pas de goître connu dans la famille. On ne peut donc affirmer le caractère congénital, seulement évoquer le rôle aggravant de la puberté et de la grossesse d'un trouble congénital latent.

Les cas n° 4 et n° 5 : nous ne connaissons pas l'ancienneté de leur goître, mais on peut retenir le caractère héréditaire car il s'agit du frère et de la soeur et leurs parents sont cousins germains.

En conclusion :

Le caractère congénital est certain dans le cas n° 3, très probable dans les cas n° 4 et n° 5, seulement suspecté dans les cas n° 1 et n° 2.

Ce caractère congénital mis en évidence par l'interrogatoire est un argument pour suspecter un trouble de l'hormonogénèse.

V₃ CONCLUSIONS PRATIQUES :

Diagnostic :

Tout goître chez l'adulte jeune, avec hormonémie normale basse ou basse, doit être suspecté d'un trouble de l'hormonogénèse.

Des antécédents familiaux de goître, un début dans l'enfance, une captation élevée doit faire pratiquer un test au perchlorate que le test au TRH soit pathologique ou non.

Traitement :

Si le goître est de petit volume, il faut instituer un traitement substitutif pour freiner l'hyperplasie compensatrice, et si besoin corriger l'hypothyroïdie.

Si le goître est de gros volume :

- sans signes de complications : on essaye dans un premier temps de le faire regresser avec un traitement substitutif sinon indication chirurgicale.
- avec complications : indication chirurgicale.

Scientifique :

Le problème ne se pose que devant un goître chirurgical. Il faut photographier la pièce et noter les lieux de prélèvements.

Ces prélèvements doivent s'effectuer en de multiples endroits et un prélèvement de chaque zone sera adressé à l'anatomo pathologiste et aux différentes équipes de biologistes.

Le goître doit comprendre :

- une étude anatomo-pathologique,
- une étude enzymatique peroxydase et NADPH Cyto C,
- une étude de la thyroglobuline.

Enquête génétique et prophylaxie :

- Une étude dans la fratrie et les parents peut être entreprise si le contexte le permet avec dosage hormonal, courbe de fixation, test TRH et test au perchlorate.

Elle permettra de dépister une hypothyroïdie latente et de la traiter.

- Enfin, un dosage de la TSH et de T⁴ sera effectué chez tous nouveau-nés de la famille vers le 5ème jour après la naissance.

C O N C L U S I O N S

- 1 - Notre travail concerne l'étude de cinq goîtres, déchargeant l'iode sous perchlorate (provenant de la Clinique Endocrinologique de l'Hôpital de l'Antiquaille), avec une étude in vitro du tissu thyroïdien (Mr Nunez Unité INSERM Hôpital Kremlin Bicêtre).

Ce type de goître s'inscrit dans le cadre des troubles congénitaux de l'hormonosynthèse thyroïdienne; il correspond au défaut de l'organification des iodures qui se divise en deux grands groupes :

- Patient avec audition normale : comprenant les formes goitreuses avec hypothyroïdie, et les formes goitreuses pures.

- Patient avec surdité ou syndrome de Pendred.

- 2 - Nous passons en revue les différentes modalités du test au perchlorate, exposons notre technique originale avec l'isotope 132 de l'iode, présentant l'avantage de pouvoir comparer la courbe sous perchlorate à une courbe de référence réalisée la veille.

- 3 - Nous regroupons les connaissances actuelles du mécanisme d'organification de l'iode, système complexe réclamant plusieurs composants : iodure, protéine réceptrice, peroxyde d'hydrogène . multiples activités enzymatiques dont la peroxydase est le seul enzyme admis avec certitude; le lieu exact de l'organification étant encore incertain.

- 4 - L'étude in vitro de nos cinq goîtres différencie plusieurs anomalies :

- Absence de peroxydase,

- Altération qualitative au niveau moléculaire de l'activité peroxydasique,

- Anomalie au niveau de la protéine réceptrice, sans trouble décelable de l'activité peroxydasique.

A partir de ces cinq cas et des données de la littérature portant sur 16 goîtres avec décharge de l'iodure intrathyroïdien ayant fait l'objet d'une étude in vitro, nous confirmons la notion habituellement admise qu'un trouble de l'organification de l'iode correspond à une altération de la peroxydase; précisant qu'il s'agit d'un trouble soit quantitatif, soit qualitatif, dans ce dernier cas nous n'avons pas retrouvé l'anomalie de liaison groupe prosthétique - apoenzyme, nous démontrons seulement qu'il existe un défaut au niveau moléculaire de l'activité peroxydasique quantitativement normale.

Cependant deux de nos cas recourent les observations faites dans la littérature, à savoir qu'il peut exister un trouble de l'organification avec activité peroxydasique normale, l'anomalie concernant alors soit la thyroglobuline, soit la génération de H_2O_2 , soit un hypothétique défaut cyto-structural empêchant la confluence des divers composants au lieu d'iodation.

Ainsi le défaut de l'organification facilement détectable en clinique semble correspondre, après étude in vitro, à plusieurs anomalies que nous pouvons classer en deux groupes :

1) Activité peroxydasique anormale soit quantitativement
soit qualitativement.

2) Activité peroxydasique normale : le défaut se situe :

soit au niveau de la thyroglobuline
soit au niveau de la genèse du peroxyde d'hydrogène
soit au niveau cyto-structural.

5 - Enfin, nous n'avons pas trouvé de corrélations entre l'étude clinique et les résultats in vitro, nous pouvons seulement retenir qu'un trouble de l'organification, intense, à révélation précoce, avec cassure complète sous perchlorate est en faveur d'une anomalie portant sur la peroxydase, qu'elle soit qualitative ou quantitative.

Le Président de la Thèse

Professeur P. GUINET

Vu, le Directeur de
l'U.E.R. Sud-Ouest

Vu et permis d'Imprimer
LYON, le 13 Juin 1977

Professeur J.NORMAND

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

D.GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALEXANDER N.M.

Iodide Peroxidase in Rat thyroid and Salivary Glands and its inhibition by antithyroid Compounds.

J. Biol. Chem. 234 : 1530 - 33 (1959)

2 - ALEXANDER N.M.

The mechanism of iodination reactions in thyroid glands.

Endocrinology 1961, 68 : 671-679

3 - ALEXANDER N.M.

A spectrophotometric assay for iodide oxidation.

Anal. Biochem. 4 : 341, 1962

4 - ALEXANDER N.M., CORCORAN B.J.

The reversible dissociation of thyroid iodure peroxydase into apoenzyme and prosthetic group.

J. Biol. Chem. 237 : 243-248, 1962

5 - ALEXANDER N.M., BURROW G.N.

Thyroxine biosynthesis in human goitrous cretinism.

J. Clin. Endocrin. 1970, 30 : 308-315

6 - ASTWOOD E.B. (1955)

Brookhaven Symp. Biol. 7,61

7 - BARKER M.H.

The blood cyanates in the treatment of hypertension.

J. Amer. Med. Ass., 1936, 106 : 762-767

8 - BASTOMSKY C.H.

Thyroid iodide transport.

In Handbook of physiology, vol.III thyroid, Washington 1974, 6 : p.81-99

9 - BENABDELJLIL C., MICHEL-BECHET M. and LISSITZKY S.

Isolation and iodinating ability of apical poles of sheep thyroid epithelial cells

Biochem. Biophys. Res. Commun. 27 : 74-80, 1967

- 10 - BERTHEZENE F., CHAVRIER B. and MORNEX R.
Increase in the amount of iodide released from the thyroid after perchlorate or carbinazote administration.
Horm. Metab. Res. 6 (1974) 306-308
- 11 - BERTHEZENE F.
Metabolisme de l'iode.
Cah. Med. Lyon. 1974, 18 : 1547-1553
- 12 - BERTHEZENE F.
La thyroglobuline
Lyon med. 1971, 226 : 601-605
- 13 - BIASCHIERI L., BENEDETTI G., DE LUCA F. and NEGRI M.
Evaluation and limitations of the perchlorate test of thyroid function
J. Clin. Endocrin. 1963, 23 : 788-791
- 14 - BOUGNERES F.P.
Peroxydases et thyroglobulines de deux glandes thyroïdiennes pathologiques
D.E.A. Biochimie Univ. Paris VII 1976
- 15 - BRAIN W.R.
Heredity in simple goiter
Quart. J. Med. 1927, 20 : 303
- 16 - BRIERE J.
Action du neomercazole et de l'ion perchlorate sur la thyroïde humaine normale.
Ann. Endocrin., Paris, 1974, 35 : 1-12
- 17 - BUCHANAN W.D., KONTRAS D.A., ALEXANDER W.D., CROOKS J., RICHMOND M.H.,
MAC DONALD M.E and WAYNE E.J.
Iodide Metabolism in Hashimoto's thyroiditis
J. Clin. Endocrin., 1961, 21 : 806-816
- 18 - BURGI H., BENGUEREL M., KNOPP J., KOHLER H. and STUDER H.
Influence of Perchlorate on the Secretion of non-thyroxine Iodine by the normal Human thyroid Gland
Europ. J. Clin. Invest., 1974, 4 : 65-69

- 19 - BURROW G.N., SPANLIDING S.W., ALEXANDER N.M. and BOWER B.F.
Normal peroxidase activity in Pendred's syndrome
J. Clin. Endocrin., 1973, 36 : 522-530
- 20 - CHAMBON J., PEYRIN J.C. et BERGER
Le myxoedème sporadique avec goitre
Cours d'endocrinologie Infantile, Genève 1959
- 21 - CHANCE B. and MACKLY A.C.
In "Methods in Enzymology"
Vol. 2, p. 764 Academic Press, New York, 1955
- 22 - CLAYTON G.W., SMITH J.D. and LEISER A.
Familial Goiter with defect in intrinsic metabolism of thyroxine
without hypothyroidism.
J. Pediat., 1958, 52 : 129-138
- 23 - CHANCE B. and MACKLY A.E.
Methods in Enzymol. II, Acad. Press., 770
- 24 - COVAL M.L. and TAUROG A.
Purification and Iodinating Activity of Hog thyroid Peroxidase
J. Biol. Chem. 1967, 242 : 5510-5523
- 25 - DECOURT J. et COLL.
L'exploration dynamique de la fonction thyroïdienne en clinique :
épreuves de stimulation et de freinage.
Rapports de la 5ème réunion des endocrinologistes de langue française
Paris 1959, Masson Edit. p. 52-84
- 26 - DE GROOT L.J. and STANBURY J.B.
The syndrome of congenital goiter with butanol insoluble serum iodine.
Amer. J. Med. 1959, 27 : 586-595
- 27 - DE GROOT L.J. and DAVIS A.M.
Studies of the biosynthesis of iodotyrosines
J. Biol. Chem. 1961, 236 : 2009-2014

- 28 - DE GROOT L.J. and DAVIS A.M.

Studies on the Biosynthesis of Iodotyrosines : A soluble thyroidal Iodide-Peroxidase Tyrosine-Iodinase System.

Endocrinology, 1962, 70 : 492-504

- 29 - DE GROOT L.J. THOMPSON J.E. and DUNN A.D.

Studies on an iodinating Enzymatic from calf thyroid

Endocrinology 1965, 76 : 632-645

- 30 - DEME D., FIMIANI E., POMMIER J. and NUNEZ J.

Free diiodotyrosine effects on Protein Iodination and thyroid Hormone Synthesis Catalyzed by thyroid Peroxidase.

Eur. J. Biochem., 1975, 51 : 329-336

- 31 - DEMPSEY E.W.

Fluorescent and histochemical reactions in the rat thyroid gland at different states of physiological activity.

Endocrinology, 1944, 34 : 27-38

- 32 - EDWARDS O.A.W., ROWLANDS E.N. and TROTTER W.R.

The mechanism of the goitrogenic action of p. aminosalicylic acid.

Lancet, 1954, 2, p. 1051-1052

- 33 - FISCHER

Life Sciences, 1966, 5 : 995-1002

- 34 - FLOYD J.C., Beierwaltes W.H., DODSON V.N. and CANN E.A.

Defective iodination of tyrosine a cause of nodular goiter.

J. Clin. Endocrin., 1960, 20 : 881-888

- 35 - FRASER G.R., MORGANS M.E. and TROTTER W.R.

The syndrome of sporadic goiter and congenital deafness

Quart. J. Med., 1960, 29 : 279

- 36 - FRASER G.R.

Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome). A study of 207 families.

Ann. Hum. Genet., 1965, 28 : 201-250

- 37 - FURTH E.D., AGRAWAL R.B. and PROPP R.P.

Secretion of iodoalbumin and iodoprealbumin by a congenital goiter containing thyroglobulin and the iodoalbumine.

J. Clin. Endocrin., 1970, 31 : 60-69

- 38 - GLOCK O.E.

Nature, 1944, 154 : 460

- 39 - GRAY H.W., HOOPER L.A. and GUIG W.R.

An evaluation of the twenty-Minute Perchlorate Discharge Test

J. Clin. Endocrin., 1973, 37 : 351-355

- 40 - GREER M.A., STOTT A.K. and MILNE K.A.

Effect of thiocyanate, Perchlorate and others anions on thyroidal Iodine Metabolism.

Endocrinology, 1976, 79 : 237-245.

- 41 - GREER M.A., GRIMM Y. and INOUE K. :

Fate of iodide derived from intrathyroidal hydrolysis of thyroglobulin

Endocrinology, 1969, 85 : 837-845

- 42 - GILBOA Y., BER A., LUVITUS Z. and HASENFRATZ J.

Goitrous myxoedema due to iodide trapping defect.

Arch. Intern. Med. (Chicago), 1963, 112 : 212-215

- 43 - GUINET P., POUSSET G., BRIERE J. et GRAND SMITH BIANCHI G.

Contribution à l'étude du myxoedème à l'iode à propos d'un cas à l'amiodarone.

Rev. franç. Endocrin. Clin., 1972, 13 : 230-243

- 44 - HADDAD H.M. and SIDBURY J.B.

Defect of the iodinating system in congenital goitrous cretinism. Report of a case with biochemical studies.

J. Clin. Endocrin. 1959, 19 : 1446-57

- 45 - HAIBACH H.

Evidence for a thyroxine deiodinating mechanism in the rat thyroid different from iodotyrosine desiodase.

Endocrinology, 1971, 88 : 918-923

- 46 - HAMILTON J.G., SOLEY M.H., REILLY W.A. and EICHHORN K.B.
Radioactive iodure studies in Chilhood hypothyroidism
Amer. J. Dis. Child., 1943, 66 : 495-502
- 47 - HOSOYA T. and MORRISSON M.
A Study of the hemoproteins of thyroid microsomes with Emphasis on the thyroid peroxidase.
Biochemistry, 1967, 6 : 1021-1026
- 47a- HAGEN G.A., NIEPOMNISZCZE H., HAIBACH H., BIGAZZI M., HAITI R. RAPAPORT B., JIMENEZ C., DE GROOT L.J.; FRAWLEY T.
Peroxidase deficiency in familial goiter with iodide organification defect.
New Engl. J. Med., 285 : 1394, 1971
- 48 - HUTCHISON J.H. and MAC GIRR E.M.
Sporadic non endemic goitrons cretinism
Lancet, 1956, 1 : 1035-1037.
- 49 - JOSEPH R., CANLORBE P. et JOB J.C.
Les hypothyroïdies par troubles congénitaux de l'hormono-génèse.
18ème Congrès Ass. Pédiatres Langue Franç., Genève 1961, vol.1, 1-43
(Karger, Bale/New-York).
- 50 - JOSEPH R. et JOB J.C.
Les hypothyroïdies par troubles congénitaux de l'hormonogénèse.
Vie Med. 1961, 42 : 1259-1265
- 51 - JOSEPH R., CANLORBE P. et JOB J.C.
Les anomalies congénitales de l'hormonogénèse.
Presse Med. 1962, 70 : 711-714
- 52 - KESTON A.
The schardinger enzyme in biological iodinations.
J. Biol. Chem., 1944, 153 : 335-336
- 53 - KLEBANOFF S.J., YIP C. and KENLER D.
The iodination of tyrosine by beef thyroid preparations.
Biochim. Biophys Acta, 1962, 58 : 563-574

54 - KIRKLAND R.H.

Impaired organic binding of radioiodine by the thyroid following radioiodine treatment of hyperthyroidism.

J. Clin. Endocrin., 1954, 14 : 565-571

55 - KOUTRAS D.A., ALEXANDER W.D., BUCHANAN W.W., CROOKS J. and WAYNE E.J.

Stable iodine metabolism in non-toxic goitre

Lancet, 1960, 2, 784-786

56 - KUSAKABE T.

A goitrous subject with structural abnormality of thyroglobulin.

J. Clin. Endocrin. 1972, 35 : 785-794.

57 - KUSAKAKE T.

A goitrous subject in the defect synthesis of diiodotyrosine due to thyroglobuline abnormalitis

J. Clin. Endocrin. 1973, 37 : 317-325

58 - LAMAS L., DORRIS M. and TANROG A.

Evidence for a catalytic role for thyroid peroxidase in the conversion of diiodotyrosine to thyroxine

Endocrinology, 1972, 90 : 1417-1426

59 - LERMAN J., JONES H.W. and CALKINS E.

Studies on two sporadic cretinous brothers with goiter together with some remarks on the relation of hyperplasia to neoplasia.

Ann. Int. Med. 1946, 25 : 677

60 - LISSITZKY S., CODACCIONI J.L., BISMUTH J. and DEPIEDS R.

Congenital goiter with hypothyroidism and iodo-serum albumin replacing thyroglobulin.

J. Clin. Endocrin., 1967, 27 : 185-196

61 - LIZZARALDE G., JONES B., SEAL U.S. and JONES J.E.

Goitrous cretinism with chromosomal aberration and defect in thyroglobulin synthesis.

J. Clin. Endocrin. 1966, 26 : 1227-1231

62 - LJUNGGREN J.G., LINDSTROM H., and HJERN B.

The concentration of peroxidase in normal and adenomatous human thyroid tissue with special reference to patients with Pendred's syndrome.

Acta endocrinol. (Kbh), 1973, 72 : 272-278

- 63 - MAC GIRR E.M. and HUTCHISON J.H.

Radioactives studies in non-endemic goitrous cretin
Lancet, 1953, 1 : 1117-1120

- 64 - MAC KENZIE C.G. and MAC KENZIE J.B.

Effect of sulfonamides and thioureas on the thyroid gland and basal metabolism.

Endocrinology, 1943, 32 : 185-209

- 65 - MAHONEY C.P. and IGO R.P.

Studies of the biosynthesis of thyroxine .

II Solubilisation and caractérisation of an iodide peroxidase from thyroid tissue.

Biochem. Biophys. Acta, 1966, 113 : 507-519

- 66 - MALOOF F. and SOODAK M.

Characterisation of two Heme Proteins in calf thyroid Microsomes

Endocrinology, 1966, 78 : 661-663

- 67 - MEDEIROS-NETO G.A., BLOISE W. and Ulhoa-Cintra A.B.

Partial defect of iodide trapping mechanism in two sibblings with congenital goiter et hypothyroïdism

J. Clin. Endocrin. 1972, 35 : 370-377

- 68 - MICHEL R.

Données récentes sur la physiologie des hormones thyroïdiennes.

18ème Congrès. Ass. Pédiatres langue franç., Genève 1961, vol. 1, 1-43
(Kanger, Bale/New-York).

- 69 - MICHEL R., RALL J.E., ROCHE J. and TUBIANA M.

Thyroïdal iodoproteins in patients with goitrous hypothyroidism

J. Clin. Endocrin. 1964, 24 : 352-358

- 70 - MORGANS M.E. and TROTTER W.R.

Lancet, 1955, 2, 164

- 71 - MORGANS M.E. and TROTTER W.R.

Defective organic binding of iodine by the thyroid in Hashimoto's thyroiditis.

Lancet, 1957, 1, 553-555

- 72 - MORGANS M.E. and TROTTER W.R.

Association of congenital deafness with goitre. The nature of the thyroid defect.

Lancet, 1958, 1, 607-609

- 73 - MORNEX R., BRIERE J., SALM J. et DAVID L.

Une nouvelle observation de myxoedème à l'iode.

Rev. Franç. Endocrin. Clin., 1971, 12 : 139-145

- 74 - MORRIS D.R. and HAGER L.P.

Mechanism of the inhibition of enzymatic halogenation by antithyroid agents.

J. Biol. Chem. 241 : 3582-3589, 1966

- 75 - MORRISSON M. and BAYSE G.S.

Catalysis of iodination by lacto-peroxydase.

Biochemistry, 1970, 9 : 2995

- 76 - MORTON M.E. and CHAIKOFF I.L.

The formation in vitro of thyroxine and diiodotyrosine by thyroid tissue with radioactive iodine as indicator.

J. Biol. Chem. 1943, 147 : 1-9

- 77 - MOSIER H.D., BLIZZARD R.M. and WILKINS L.

Congenital defects in the biosynthesis of thyroid hormone : report of two cases.

Pediatrics, 1958, 21 : 248

- 78 - NADLER N.J. and LEBLOND C.P.

The site and rate of formation of thyroid hormone

Brookhaven Symp. Biol., 1955, 7 : 40-58

- 79 - NAGASAKA A. and DE GROOT L.J.

Studies on the biosynthesis of thyroid Hormone : Bulk fractionation procedures and absorbency spectra of calf thyroid, iodide peroxidase, Tyrosine-iodinase; stabilization of enzyme and polymeric structure.

Endocrinology, 1971, 88 : 470-485

- 80 - NAGASAKA A., DE GROOT L.J., HATI R. and LIU C.

Studies on the biosynthesis of thyroid hormone : Reconstruction of a defined in vitro iodinating system.

Endocrinology, 1971, 88 : 486-490

- 81 - NIEPOMNISZCZE H., DE GROOT L.J. and HAGEN G.
A : Abnormal thyroid peroxidase causing iodide organification defect
J. Clin. Endocrin. 1972, 34 : 607-616
- 82 - NIEPOMNISZCZE H., MEDEIROS-NETO, N.A., REFETOFF S. and DE GROOT L.J.
Familial Goiter with iodide organification defect and high levels of thyroid peroxidase.
48 th Meeting, American thyroid Ass., Chicago-Ill., Septembre 20-23, 1972 p.67
- 83 - NIEPOMNISZCZE H., CASTELLS S., DE GROOT L.J., REFETOFF S. KUIR O.S. RAPAPPORT B. and HATI R.
Peroxidase defect in congenital goiter with complete organification block.
J. Clin. Endocrin. 1973, 36 : 347-357
- 84 - NIEPOMNISZCZE H., DEGROSSI O.J., SCAVINI L.M. and CURUTCHUT H.P.
Familial goiter with partial iodine organification block and euthyroidism due to the "Deficient Peroxidase defect".
7 th international thyroid conference, Boston, Mass. U.S.A. June 9-13 1975
- 85 - NIEPOMNISZCZE H., ROSENBLOOM A.L., DE GROOT L.J., SHUNAOKA K., REFETOFF S. and YAMAMOTO K.
Differentiation of two abnormalities in thyroid peroxidase causing organification defect and goitrous hypothyroidism.
Metabolism, 1975, 24 : 57-67
- 86 - NIEPOMNISZCZE H.
Fisiopatologica de los errores congenitos de la hormono-genesis tiroidea.
Medicina (Buenos Aires), 1976, 36 : 51-60
- 87 - NUNEZ et POMMIER J.
Iodation des protéines par voie enzymatique, complexe intermédiaire enzyme-protéine et mécanisme de la réaction.
Eur. J. Biochem., 1969, 7 : 286-293
- 88 - PAPADOPOULOS S.N., VAGENAKIS A.G., MOSCHOS A., KOUTRAS D.A., MATSANIOTIS N., MALAMOS B., BISMUTH J., BECHET M.M. and LISSITZKY S.
A case of a partial defect of the iodide trapping mechanism.
J. Clin. Endocrin. 1970, 30 : 302-307
- 89 - PENDRED V.
Deaf mutism and goitre
Lancet i, 1896, p. 532

- 90 - PITTMAN C.S. and PITTMAN, J2, J.r'
A study of the thyroglobulin, thyroidal protease and iodoproteins in two congenital goitrous cretinism.
Am. J. Med. 1966, 40 : 49-57
- 91 - PITT - RIVERS R.
Biosynthesis of the thyroid hormone
Brit. med. Bull., 1960, 16 : 118-121
- 92 - POMMIER J., DE PRAILAUNE S. and NUNEZ J.
Peroxydase particulaire thyroïdienne
Biochimie, 1972, 54 : 483-492
- 93 - POMMIER J., SOKOLOFF L. and NUNEZ J.
Enzymatic Iodination of Protein Kinetics of Iodine Formation and protein iodination catalyzed by horse-radish peroxidase
Eur. J. Biochem. 1973, 38 : 497-506
- 94 - POMMIER J., TOURNIAIRE J., RAKMOUN B., DEME D., PALLO D., BORNET H. and NUNEZ J.
Thyroid iodine Organification defects. A case with lack of thyroglobulin iodination and peroxidase activity.
J. Clin. Endocrin. 1976, 42 : 319-329
- 95 - POMMIER J., TOURNIAIRE J., DEME D., CHALENDAR D., BORNET H. and NUNEZ J.
A defective thyroid peroxidase solubilized from a familial goiter with Iodine organification defect).
J. Clin. Endocrin., 1974, 39 : 69-80
- 96 - RICHARDS J.B. and INGBAR S.H.
The effects of propyl Thiouracil and perchlorate on the biogenesis of thyroid hormone.
Endocrinology, 1959, 65 : 198-207
- 97 - RILEY M. and GOCHMAN N.
Fully automated method for determination of serum bound iodine
Symposium Technicon 1964
- 98 - SCHUSSLER G.C. and INGBAR S.H.
The role of intermediary carbohydrate metabolism in regulating organic iodinations in the thyroid gland.
J. Clin. Invest. 1961, 40 : 1394-1412

- 99 - SELENKOW H.A., RIVERA A. and THORN G. W.
The effects of amphemone on thyroid function in man
J. Clin. Endocrin. 1957, 17, 1131-1140
- 100 - SHAW P.D. and HAGER L.P.
Biological Chlorination : chloroperoxydase : a component of the
 β -Ketoadipate chlorinase system
J. Biol. Chem., 1961, 236 : 1626-1630
- 101 - SERIF G.S. and KIRKWOOD S.
Enzyme Systems Concerned with the Synthesis of Monoiodotyrosine
J. Biol. Chem. 1958, 233 : 109-115
- 102 - STANLEY M.M. and ASTWOOD E.B.
The accumulation of radioactive iodide dy the thyroid gland in normal
and thyrotoxic subjects and the effect of thiocyanate on its discharge
Endocrinology 1948, 42 : 107-123
- 103 - STANBURY J.B. and HEDGE A.N.
A study of a family of goitrous cretins
J. Clin. Endocrin., 1950, 10 : 1471-1484
- 104 - STANBURY J.B.
Crétinism with goiter : a case report.
J. Clin. Endocrin., 1951, 11 : 740-742
- 105 - STANBURY J.B., MEGER J.W. A. and KASSENAAR, A.A.H.
The metabolism of iodotyrosines. II the metabolism of mous, and diiodo-
tyrosine in certain patients with familiar goiter.
J. Clin. Endocrin. 1956, 16 : 848-868
- 106 - STANBURY J.B. and QUERIDO A.
Genetic and environmental factors in cretinism = a classification
J. Clin. Endocrin., 1956, 16 : 1522-1532
- 107 - STANBURY J.B. and CHAPMAN E.M.
Congenital hypothyroidism with goitre : absence of an iodide concentra-
ting mechanism.
Lancet, 1960, 1 : 1162

- 108 - STANBURY J.B., RICCABONA, G. and JANSEN M.A.
Iodotyrosyl coupling defect in congenital hypothyroidism defect with goitre.
Lancet, 1963, 1 : 917-920
- 109 - STEIN O. and GROSS J.
Metabolism of 125 I in the thyroid gland studied with electron microscopic autoradiography.
Endocrinology, 1964, 75 : 787-798
- 110 - STEWART R.D.H. and MURRAY I.P.C.
An evaluation of the perchlorate discharge test
J. Clin. Endocrin. 1966, 26 : 1050-1058
- 111 - SUZUKI M.
Pyridine nucleotide and iodination reaction in the thyroid gland.
Gunna Symp. Endocrinol. 3 : 81-94, 1966
- 112 - TAKEUCHI K., SUZUKI H., HORINCHI Y. and MASHIMO K.
Significance of iodide-perchlorate discharge test for detection of iodine organification defect of the thyroid.
J. Clin. Endocrin. 1970, 31 : 144-146
- 113 - TAUROG A.
Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis
Recent Prog. Hormone Res. 26 : 189-247, 1970
- 114 - TAUROG A., DORRIS M. and LAMAS L.
Comparaison of lactoperoxidase and thyroid peroxidase catalyzed iodination and couplin.
Endocrinology, 1974, 94 : 1286-1294
- 115 - TICE L.W. and WOLLMANN S.H.
Factors affecting localization of rat thyroid peroxidase (Abstract. 559)
Ann. Meeting Am. Soc. Cell. Biol. 10th, San Diego, Nov. 1970,
J. Cell. Biol. 47 : 211 a, 1970
- 116 - VAGUE J., LISSITZKY S., CODACCIONI J.L., SIMONIN R., MILLER G., BOYER J., AUDIBERT G. et NICOLINO J.
Hypothyroidie infantile avec goitre par défaut de la desiodation des iodotyrosines, traitée avec succès par l'iode.
Presse Med., 1962, 70 : 2497-2500

- 117 - VALENTA L., BODE H.H. and VICKERY A.L.

Lack of thyroid peroxydase activity a cause of congenital goitrous hypothyroidism.

J. Clin. Invest. 1971, 50 : 94a-95a

- 118 - VALENTA L., BODE H., VICKERY A.L., CANFIELD J.B. and MALOOF F.

Lackof thyroid peroxidase activity as the cause of congenital goitrous hypothyroidism.

J. Clin. Endocrin. 1973, 36 : 830-844

- 119 - VANDERLAAN J.E. and VANDERLAAN W.P.

The iodide concentrating mechanism of the rat thyroid and its inhibition by thiocyanate.

Endocrinology, 1947, 40 : 403-416

- 120 - VOLPE R., ROW V.V., WELSTER B.R., JOHNSTON M.W. and Ezcin C.W.

Studies of Iodine Metabolism in Haschimoto's thyroiditis

J. Clin. Endocrin. 1965, 25 : 593-601

- 121 - WOLFF J., THOMPSON R.H. and ROBBINS J.

Congenital goitrons cretinism due to absence of iodide concentrating ability.

J. Clin. Endocrin. 1964,24 : 699-707

- 122 - WOLFF J.

Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess. iodide

Amer. J. Medicine, 1969, 47 : 101-124

- 123 - WOLLMAN S.H. and WODINSKY I.

Localisation of protein bound ^{131}I in the thyroid gland of the mouse.

Endocinology, 1955, 56 : 9-20

- 124 - WYNGARDEEN J.B., WRIGHT B.M. and Ways P.

The effect of certain anions upon accumulation and retention of iodide by the thyroid gland.

Endocinology, 1952, 50 : 537-549

- 125 - YIP C.L. and HADLEY L.D.

The iodination of tyrosine by myeloperoxidase and beef thyroids. The possible involvement of free radicals.

Biochim. Biophys. Acta. 1966, 122 : 406-412.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I

I ₁	Rappel physiologique sur la formation des hormones thyroïdiennes	3
	1) Transport de l'iodure	4
	2) Synthèse de la thyroglobuline	5
	3) Oxydation de l'iodure et Iodation	6
	4) Couplage des résidus tyrosyls	7
	5) Stockage et Protéolyse de la thyroglobuline	8
	6) Libération hormonale	9
I ₂	Rappel des divers troubles de l'hormonogénèse	11
	1) Défaut de captation thyroïdienne de l'iodure	12
	2) Défaut de condensation des iodotyrosines en iodothyronines...	12
	3) Anomalie de deshalogénéation des iodotyrosines	13
	4) Hypothyroïdie avec présence de protéines circulantes anormales	14
	5) Défaut d'organification.....	15
I ₃	Les troubles de l'organification	16
	1) Historique	16
	2) Les Goîtres et test au perchlorate positif	16
	A) Les troubles de l'hormonogénèse congénitaux	16
	- Crétinisme goitreux sporadique	16
	- Formes goitreuses pures	17
	- Syndrome de Pendred	17
	B) Les troubles de l'hormonogénèse acquis	17
	- Les thyroïdites	17
	- Les drogues antithyroïdiennes	19
	- Les surcharges iodées	19
I ₄	Conclusions	20

CHAPITRE II

	Les tests de décharge des Iodures intrathyroïdiens	22
II ₁	Mécanisme d'action	22
	de l'ion thiocyanate	23
	de l'ion perchlorate	23
	résumé	24
II ₂	Modalités du test de décharge	25
	1 - Principe général	25
	2 - Difficultés d'interprétation	25
	3 - Principaux protocoles	26
II ₃	Protocole personnel	29
	1 - Technique	29
	2 - Intérêt de la méthode	29
II ₄	Conclusion	30

CHAPITRE III

	Etude de l'activité peroxydasique	33
III ₁	Méthodologie	33
III ₂	Résultats	34
	A) De 1943 à 1960 : Naissance de la notion de Peroxydase	34
	B) Evolution des Idées	35
	1) Nécessité d'un système oxydant	35
	a) l'agent oxydant est le peroxyde d'hydrogène	35
	b) Controverse sur le système producteur d'H ₂ O ₂	35
	2) Isolement, Structure et Propriétés de la Peroxydase	37
	3) Mécanisme d'action	39
	a) analogie d'action avec la chloroperoxydase	39
	b) étude des autres peroxydases	40
	c) diverses hypothèses	40

4) Site d'iodation dans la thyroïde	42
5) Système régulateur de l'iodation	42

CHAPITRE IV

	Etude des cas personnels	45
IV ₁	Moyens d'étude	45
	A - Paracliniques	45
	B - Biochimiques	46
IV ₂	Exposé des observations	49
IV ₃	Résultats de l'étude in vitro	58

CHAPITRE V

	Discussion	73
V ₁	Interprétation du trouble	74
	A - La littérature	74
	1 - Défaut du système peroxydasique	76
	2 - Défaut dans la génèse de l'H ₂ O ₂	78
	3 - Absence ou anomalie de la protéine réceptrice	78
	4 - Interférence dans l'iodation d'un inhibiteur	79
	5 - Défaut cytostructural au niveau du site d'iodation	79
	B - Nos observations	81
	C - Synthèse	84
	1 - Défaut de l'activité peroxydasique	84
	2 - L'activité peroxydasique est normale	85
V ₂	Corrélations cliniques	86
V ₃	Conclusions pratiques	88
	CONCLUSIONS	89
	BIBLIOGRAPHIE	91

